Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg (Saar)
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Klinisch-Experimentelle Untersuchungen über die hormonale Ovulationshemmung mit Äthynodiol-Diazetat

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Karl-Friedrich Hertel

1965

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg (Saar)
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Klinisch-Experimentelle Untersuchungen über die hormonale Ovulationshemmung mit Äthynodiol-Diazetat

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Karl-Friedrich Hertel

Dekan: Professor Dr. med., Dr. phil., Dipl.-Chem. R. AMMON
Referent: Priv. Doz. Dr. med. G. HEINEN

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Tag der Promotion: 22. Dezember 1965

Herstellung: Anton Hain KG, Meisenheim am Glan

MEINEN ELTERN UND MEINER FRAU
IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

INHALTSÜBERSICHT

Seite

I. EINLEITUNG UND THEMASTELLUNG

1. Die Geschichte der hormonalen Ovulationshemmung 1
2. Die Entwicklung ovulationshemmender Substanzen 3
3. Einleitung zum Thema 9

II. KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT ÄTHYNODIOL-DIAZETAT

1. Entwicklung und Chemie von Äthynodiol-Diazetat 10
2. Untersuchungsgut und Methodik 12
3. Ergebnisse der klinischen Testierung 14
   a) Die Hormonapplikation bei Frauen in der Menopause 14
   b) Menstruationsverschiebungen 19
   c) Provozierung einer Abbruchblutung 19
4. Ergebnisse bei therapeutischer Verabreichung 20
   a) Die klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen 21
      α) Klinische Wirksamkeit 21
      β) Nebenwirkungen 29
   b) Die Wirkung auf die Basaltemperatur 40
   c) Die Wirkung auf die Vaginalzytologie 44
   d) Die Wirkung auf das Endometrium 49

III. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 56

IV. ZUSAMMENFASSUNG 64

V. SCHRIFTTUM 66

I. EINLEITUNG UND THEMASTELLUNG

1. Die Geschichte der hormonalen Ovulationshemmung

Die hormonale, temporäre Sterilisierung der Frau steht heute im Brennpunkt des Interesses. Laienpresse, Rundfunk und Fernsehen diskutieren in aller Öffentlichkeit die Probleme, die in jüngster Zeit durch die Entwicklung der sogenannten "Antibabypille" aufgeworfen wurden.
Ein Blick in das Dokumentarmaterial vergangener Epochen zeigt, daß die Geschichte der Ovulationshemmung weit zurückreicht. Die ältesten, zum Teil entzifferten Dokumente sind die medizinisch ägyptischen Papyri (23). Aus den medizinischen "Pap. Kahun", "Pap. Ebers" und "Pap. Ramessum" wissen wir, daß die Menschheit sich schon vor mehr als 4000 Jahren um eine temporäre Unfruchtbarmachung bei der Frau bemühte. Wörtlich heißt es dort: "... veranlassen, daß eine Frau aufhört schwanger zu werden in der Zeit von einem Jahr oder zwei Jahren oder drei Jahren." (9, 12).
In der biblich-talmudischen Medizin war der "Becher der Unfruchtbarkeit" bekannt. Weiterhin weiß man, daß amerikanische Indianerstämme zur Schwangerschaftsverhütung die Blätter des sogenannten Steinsamens (Lithospermum ruderale) essen (35).
Es ist das große Verdienst der Naturwissenschaftler und Ärzte, die durch ihre mühevolle Arbeit in den vergangenen Jahrzehnten die Voraussetzungen dafür schufen, daß uns heute Substanzen zur Verfügung stehen, die in der Lage sind, die zyklischen Funktionen des weiblichen Genitale bei oraler Applikation völlig willkürlich handhaben zu können.
Erstmals konnte H A B E R L A N D T (13) 1921 zeigen, daß bei weiblichen Versuchstieren, denen man die Ovarien schwangerer Tiere der gleichen Spezies - also Ovarien mit einem hohen Gehalt an Corpus-Luteum-Hormon - transplantierte, eine temporäre Ovulationshemmung resultierte.

Seit dieser Beweisführung H A B E R L A N D T ' s, daß man mit Corpus-Luteum-Hormon bei Säugetierweibchen eine zeitlich begrenzte Ovulationshemmung und somit eine Befruchtungsunfähigkeit erzielen konnte, ist das Problem der Ovulationshemmung nicht mehr zur Ruhe gekommen. Im Jahre 1944 hatten B I C K E N B A C H und P A U L I K O V I C S (2) die Möglichkeit einer parenteralen hormonalen temporären Sterilisation über längere Zeitabschnitte hinaus gezeigt und bewiesen. Sie demonstrierten, daß durch die tägliche intramuskuläre Verabreichung von 20 mg Progesteron - vom 7. bis 21. Tag des Zyklus - die Follikelreifung und die Ovulation bei der Frau gehemmt wird. Nach P I N C U S (28) ist zur Erzielung einer oralen Hemmung der Ovulation allerdings eine tägliche Dosis von 300 mg Progesteron erforderlich. Abgesehen von der Unwirtschaftlichkeit solch hoher Progesterondosen, wurde diese Therapieform durch erhebliche Blutungsstörungen erschwert.
Erst die Herstellung hochwirksamer Gestagene wies einen brauchbaren Weg einer routinemäßigen oralen Ovulationshemmung. Das erste derartige Präparat, das P R E G N E N O L O N (Äthinyltestosteron), entwickelten 1938 I N H O F F E N und H O H L W E G (18).
Jedoch erlangten erst die im letzten Jahrzehnt entwickelten neueren Gestagene klinische Bedeutung.
Ebenso wie Gestagene können östrogene und androgene Hormone (15, 20, 25, 32, 35), wenn sie zu Beginn des Zyklus und in ausreichender Dosis verabreicht werden, eine Hemmung der Ovulation bewirken. Allerdings zeigen diese Hormone erhebliche Nebenwirkungen, so daß ihre Anwendung zur hormonalen Ovulationshemmung nicht vertretbar ist.
Ö S T R O G E N E führen bei langdauernder Applikation infolge der Hyperplasie des Endometriums zu langdauernden und starken Abbruchblutungen, wobei zudem der Zeitpunkt des Blutungsbeginns unsicher ist (21, 35). Weiter werden häufig gastro-intestinale Störungen und schmerzhafte Schwellung der Brüste beobachtet (35). Ferner wird bei

ihrer Anwendung immer noch eine karzinogene Wirkung angegeben (7, 16, 35).
A N D R O G E N E haben den großen Nachteil, daß sie bei den hohen ovulationshemmenden Dosen - bei oraler und parenteraler Medikation - eine Virilisierung erzeugen (7, 16, 20, 35).

2. Die Entwicklung der ovulationshemmenden Substanzen

Ein entscheidender Wandel auf dem Gebiet der Ovulationshemmung trat mit der Entwicklung bestimmter 19-Nor-Steroide ein, die die Möglichkeiten der Gestagentherapie außerordentlich bereicherte. Wie oben schon erwähnt, fanden I N - H O F F E N und H O H L W E G (18) im Jahre 1938 das gestagenwirksame Äthinyltestosteron. Erst zwei Zahrzehnte später gelang es, synthetische Steroide herzustellen, die bei oraler Applikation eine hohe Gestagenwirkung entfalteten, und die sowohl im Tierexperiment wie auch bei klinischer Erprobung befriedigende Ergebnisse brachten.
Alle nun folgenden synthetischen Stoffe sind, wie die Hormone selbst, von denen sie sich ableiten, Steroide, das heißt, es liegt ihnen allen das gleiche Grundgerüst, nämlich das Zyklopentanoperhydrophenandren, zu Grunde.
Das Ziel, Medikamente zu schaffen, die in kleinen Dosen eine stärkere und länger anhaltende Wirkung entfalten als die genuinen Hormone, wurde erst durch die grundlegenden Untersuchungen von M. E H R E N S T E I N (8) erreicht. Er bewies, daß die biologische Aktivität durch die Elimination der 19-Methylgruppe nicht verloren geht. Die progestative Wirkung ist nicht unbedingt an die räumliche

Struktur von Progesteron bzw. nicht an die natürliche Verknüpfungsart der Ringe C und D gebunden, und sie ist auch dann vorhanden, wenn die CH_3-CO-Seitenkette am C-Atom 17 in Alphaposition steht (32). Auf dieser Tatsache aufbauend, gelang es der pharmazeutischen Industrie durch geringgradige Veränderungen des Grundmoleküls Substanzen zu schaffen, die weniger leicht von den Abbau- und Ausscheidungsmechanismen des Körpers erfaßt werden als die Hormone selbst. Dies wird erreicht, einmal durch Veresterung von Hydroxylgruppen oder Einführung zusätzlicher funktioneller Gruppen, sowie zusätzlicher Seitenketten, weiter durch Eliminieren von Seitenketten und schließlich durch Umkehrung der räumlichen Anordnung an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen.
Bei Verwendung dieser Methoden wurden von der pharmazeutischen Industrie in den letzten Jahren weit über 100 gestagenwirksame Substanzen, die jeweils eine unterschiedliche antigonadotrope, östrogene, antiöstrogene, androgene und anabole Wirkung entfalen, entwickelt. Im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung interessiert hier nur diejenige Gestagengruppe, die insbesondere einen antigonadotropen Effekt besitzt. Es handelt sich hierbei um Derivate des 19-Nor-Testosterons und neuerdings auch um die Abkömmlinge des Progesteronmoleküls.
Es ist hauptsächlich das Verdienst von P I N C U S und seinem Arbeitskreis (26, 27, 28, 34), eine große Anzahl gestagener Substanzen im Tierversuch und in Testuntersuchungen beim Menschen untersucht und auf ihre ovulationshemmende Wirkung bei peroraler Verabreichung getestet zu haben. Es erwiesen sich bei diesen Untersuchungen die 19-Nor-Steroide bei oraler Applikation als die wirksamsten ovulationshemmenden Stoffe.

Abb. 1 zeigt die im Rahmen der Ovulationshemmung interessierenden und bekanntesten Derivate des 19-Nortestosterons.

Abb. 2 demonstriert die bisher bekannten und neueren Progesteron-Derivate.

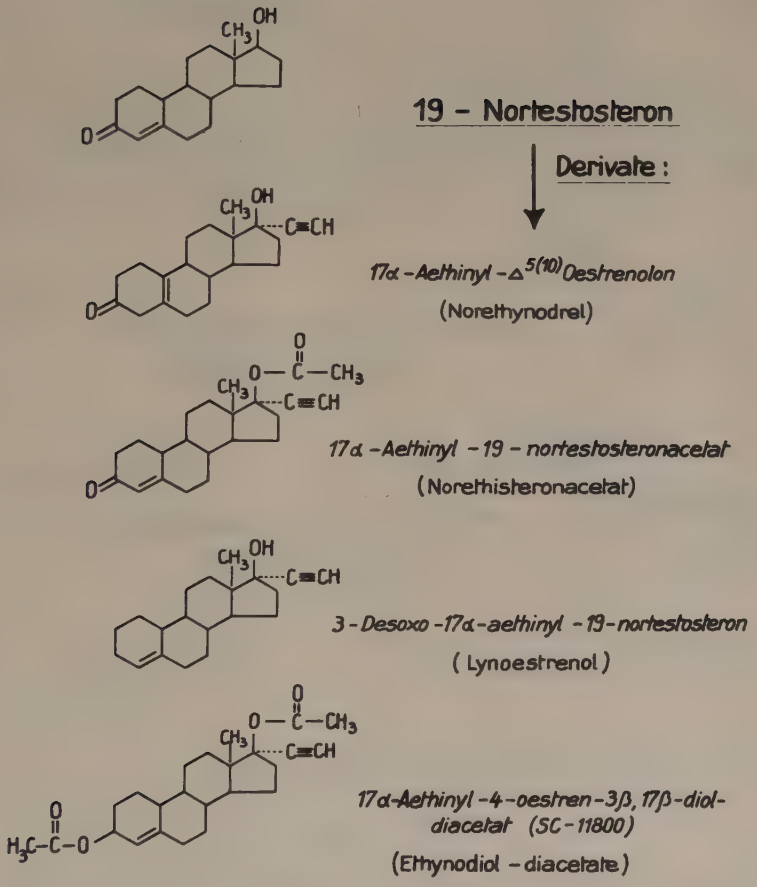

Abb. 1 Die Strukturformeln und wissenschaftlichen Bezeichnungen der 4 bekanntesten Derivate des 19-Nortestosterons in chronologischer Reihenfolge ihrer Entwicklung.

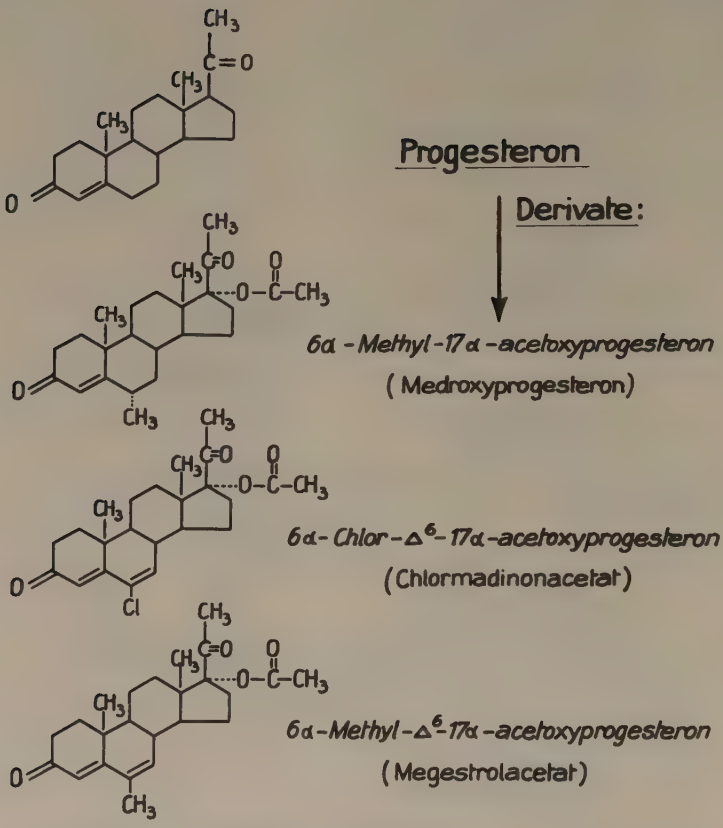

Abb. 2 Die Strukturformeln und Namen der drei wichtigsten Derivate des Progesterons.

P I N C U S und Mitarbeiter (28, 34) konnten in ihren Studien beweisen, daß die alleinige Verabreichung von Progesteron bzw. von modernen progestativen Hormonen in zyklusgerechter Dosierung vom 5. bis 24. Zyklustag imstande ist, die Ovulation zu unterdrücken und einige Tage nach Abschluß der Behandlung eine menstruationsähnliche, hormonelle Entzugsblutung auszulösen. Der gleiche Forschungs-

kreis mußte aber bald feststellen, daß das Endometrium bei längerer Behandlung mit reinem Progesteron eine ausgeprägte Regression zeigte. Das schließlich völlige Ausbleiben der Abbruchblutung stellte, bei der ovulationshemmenden Therapie, ein recht unerwünschtes Phänomen dar. Eine weitere Erschwerung der Behandlung ergab sich aus der hohen Rate von Durchbruchsblutungen, die bei der reinen Gestagen-Therapie auftraten (16). Aus diesen Gründen ging man dazu über, dem Gestagen ein oral wirksames Östrogen beizumischen. Derartige Östrogene sind 17-alpha-Äthinylöstradiol und der 17-alpha-Äthinylöstradiol-3-Methyläther (Mestranol), deren Strukturformeln in Abb. 3 ersichtlich sind. Wie die Unter-

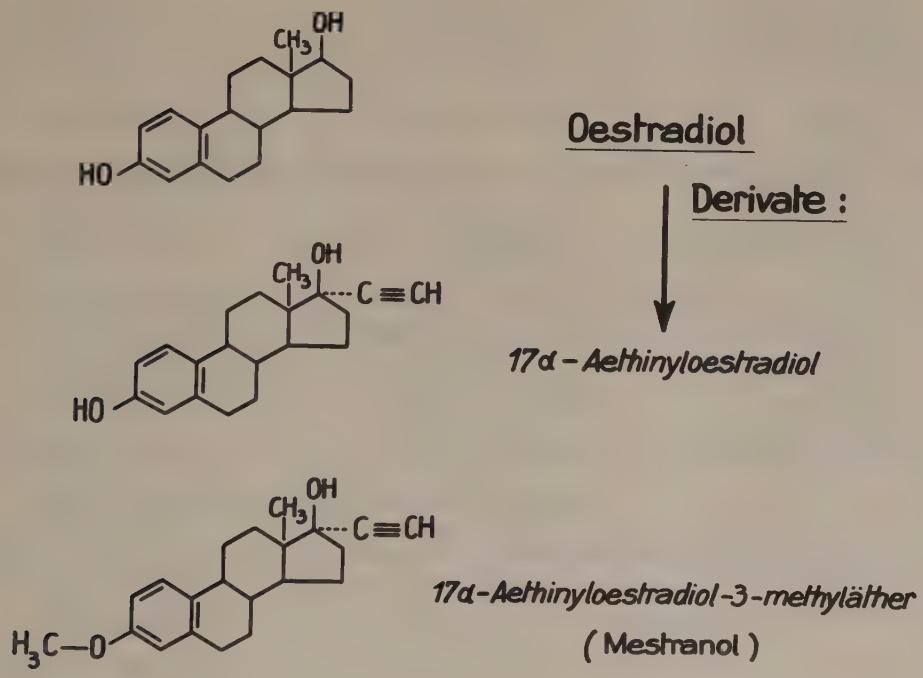

Abb. 3 Die Strukturformeln und wissenschaftlichen Bezeichnungen der beiden, im Rahmen dieser Arbeit interessierenden, Derivate des Östradiols.

suchungen von R O C K und Mitarbeiter (33) ergaben, kommt diesen Östrogenen ebenfalls eine ovulationshemmende

NAME DES PRÄPARATES	ZUSAMMENSETZUNG PRO TABLETTE	
	GESTAGENE	ÖSTROGENE
1. ENOVID (Searle)	9,85 mg Norethynodrel	0,15 mg Mestranol
ENAVID (Searle)	5,0 mg Norethynodrel	0,075mg Mestranol
CONOVID E (Searle)	2,5 mg Norethynodrel	0,10 mg Mestranol
2. ANOVLAR (Schering)	4 mg Norethisteronazetat	0,05 mg Äthinyloestradiol
ETALONTIN (Parke-Davis)	2,5 mg Norethisteronazetat	0,05 mg Äthinyloestradiol
3. LYNDIOL (Organon)	5 mg Lynestrenol	0,15 mg Mestranol
4. VOLIDAN (Brit. Drug. Hous.)	4 mg Megestrolazetat	0,05 mg Äthinyloestradiol
5. MF 115 a/b (Boehringer)	1 mg Äthynodiol-Diazetat	0,10 mg Mestranol
MF 116 a (Boehringer)	2 mg Äthynodiol-Diazetat	0,10 mg Mestranol
6. ?	? mg Medroxyprogesteron	? mg Äthinyloestradiol
7. ?	? mg Chlormadinonazetat	? mg Äthinyloestradiol
?	? mg Chlormadinonazetat	? mg Mestranol

Tab. I Die Namen und die Zusammensetzung der klinisch bisher bewährtesten Ovulationshemmer.

Wirkung zu Teil. Außerdem verhindern sie in Kombination mit den gestagenen Substanzen die Atrophie der Uterusschleimhaut, darüber hinaus kann dadurch die Gestagendosis erheblich erniedrigt werden. Derartige Gestagen-Östrogen-Kombinationen bezeichnet man als Ovulationshemmer. In Tab. I sind die klinisch bewährtesten Präparate, einschließlich der von uns getesteten Substanzen MF 115 a/b und MF 116 a, zusammengestellt. Die neueren Kombinationen von Östrogen mit Medoxyprogesteron und Chlormadinonazetat befinden sich noch im klinischen Versuchsstadium und stellen eine Weiterentwicklung der Ovulationshemmer dar (27).

3. Einleitung zum Thema

Die beiden neuen ovulationshemmenden Präparate MF 115 a/b und MF 116 a wurden unserer Klinik im August 1962 von der Firma Boheringer-Mannheim zur klinischen Testierung zur Verfügung gestellt. Sie sollen hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit, therapeutischen Konsequenzen und Nebenwirkungserscheinungen geprüft werden. Insbesondere kam es darauf an, die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Mischungsverhältnisse beider Substanzen zu ermitteln. Wir legten dabei die Ergebnisse der von den Patientinnen exakt gemessenen Basaltemperaturkurven, die Auswertung der Vaginalsmears, sowie die histologischen und histo-chemischen Befunde der Strichcurettagen zu Grunde. Die Nebenwirkungen versuchten wir auf Grund der von den Probandinnen selbst auf den Vordrucken vermerkten Erscheinungen und Beschwerden, sowie aus persönlichen Aussprachen mit den Patientinnen während der Hormonsprechstunde zu ermitteln.

II. KLINISCH EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT ÄTHYNODIOL-DIAZETAT

1. Entwicklung und Chemie von Äthynodiol-Diazetat

Nach der Synthese des E N O V I D , einem ovulationshemmenden Kombinationspräparat mit den wirksamen Stoffgruppen Norethynodrel und Mestranol, versuchte die wissenschaftliche Forschungsabteilung der Firma C. G. Searle & Co in Chicago noch besser wirksame und verträglichere Kombinationen aufzufinden und herzustellen.
Bei diesen Bemühungen gelang es den beiden Forschern C O L T O N und K L I M S T R A (4), eine neue Substanz mit hoher Gestagenwirkung zu synthetisieren, das Äthynodiol-Diazetat, ein Derivat des 19-Nortestosterons.
Um das Präparat für die Praxis brauchbar zu machen, wurde die Substanz mit einem Östrogenzusatz in Form des Mestranols versehen. Unter der Bezeichnung SC - 11800 wurde die Kombination von Äthynodiol-Diazetat mit Mestranol von der Firma C. G. Searle & Co nach vorangegangenen tierexperimentellen Untersuchungen zur klinischen Testierung gegeben. Dabei stand das Kombinationspräparat SC - 11800 in zwei verschiedenen Dosierungen zur Verfügung, die in unseren Untersuchungen unter der Bezeichnung MF 116 a und MF 115 a/b zur Anwendung kamen. Es lagen MF 115 a und MF 116 a in Tabletten- und MF 115 b in Dragee-Form vor.
Im einzelnen enthält:

MF 115 a/b	1 mg Äthynodiol-Diazetat
	+ 0,1 mg Mestranol
MF 116 a	2 mg Äthynodiol-Diazetat
	+ 0,1 mg Mestranol

MF 115 b ist seit Juli 1964 als Lizenzpräparat der Firma Searle & Co, Chicago, unter der Bezeichnung O V U L E N (Boehringer - Mannheim) im Handel.

Die Abb. 4 demonstriert noch einmal die Strukturformel des Äthynodiol-Diazetates.

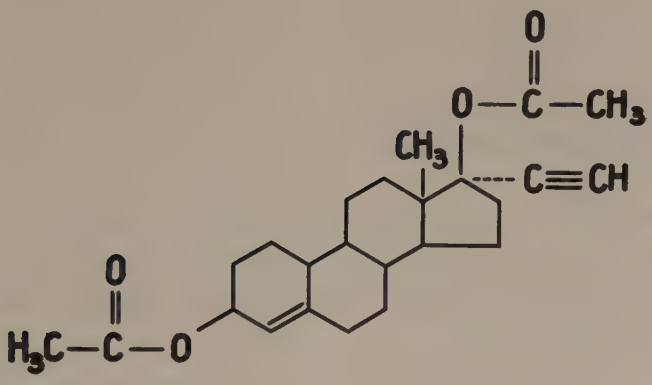

Abb. 4 Die Strukturformel des Äthynodiol-Diazetates, einem Derivat des 19-Nortestosterons.

Es handelt sich um das Diazetat eines Steriodalkohols mit der Summenformel $C_{24}H_{32}O_4$. Es ist eine weiße, kristalline Substanz mit dem Molekulargewicht 384,40 und einem Schmelzpunkt von 126 ^{o} C. Wie in Tierversuchen ermittelt werden konnte, besitzt die Substanz sowohl östrogene, wie gestagene Eigenschaften (4, 6). Die Verbindung ist im Claubergtest, gemessen an der Proliferation des Uterusepithels bei subcutaner Applikation bis zu zweimal wirksamer als Progesteron (1, 6, 27). Bei buccaler Verabreichung ist die Wirkung

40-mal stärker als die von in gleicher Weise applizier-tem Progesteron. Getestet am Uteruswachstum der Maus und an dem Vaginalabstrich der Ratte zeigt die Verbindung auch eine östrogene Wirksamkeit. Am Uterusepithel des Kaninchens erzeugt die Substanz morphologische Veränderungen, die der östrogenen und gestagenen Wirkung der Verbindung entsprechen.

2. Untersuchungsgut und Methodik

Den eigentlichen klinischen Untersuchungen mit den beiden gewählten Östrogen-Gestagengemischen ging eine klinische Testierung beider Präparate voraus. Die klinische Testierung wurde

1. bei 2 Frauen, die sich in der Postmenopause befanden,
2. bei 20 Frauen mit normalem Zyklus und
3. schließlich bei 15 amenorrhoischen Patientinnen

durchgeführt.

Die für unsere klinischen Untersuchungen mit den beiden Testsubstanzen MF 116 a und MF 115 a/b in Frage kommenden Probandinnen rekrutierten sich aus dem Patientengut der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Homburg (Saar). Als Indikationen zur hormonellen Therapie kamen in Betracht:

1. Regelanomalien (sekundäre Amenorrhoeen, Oligomenorrhoeen, Polymenorrhoeen und funktionelle Blutungen)

2. Endometriose
3. Funktionelle Sterilität
4. Kontrazeption aus medizinischer Indikation

Die Patientinnen wurden vorwiegend ambulant behandelt und angehalten, sich in regelmäßigen Abständen zur Kontrolluntersuchung vorzustellen. Besonderer Wert wurde auf die Führung eines genauen Menstruationskalenders und die Aufzeichnung der Basaltemperaturkurve gelegt. Zur Erleichterung dieser Arbeit wurden den Frauen standardisierte, übersichtliche und leicht verständliche Vordrucke mitgegeben, auf die die Menstruationsblutungen nach Dauer und Stärke einzutragen waren. Außerdem war die Eintragung der täglichen Basaltemperatur erforderlich, während andererseits auch Nebenwirkungen und die Dauer der Medikation von den Probandinnen selbst vermerkt werden konnten. Die Frauen wurden vor und während der Behandlung von ärztlicher Seite eingehend mit den oft schwierigen Problemen, die sich bei einer ambulanten Hormontherapie ergeben, vertraut gemacht und unterrichtet. Dadurch, daß die Patientinnen stets von dem gleichen Arzt betreut und behandelt wurden, ließen sich Fehlerquellen weitgehend ausschließen. Dies trägt unter anderem für die Gewinnung objektiver Befunde bei. Durch fortlaufende V A G I N A L A B S T R I C H E in regelmäßigen Abständen, vor, unter und nach der Therapie, wurde die Reaktion der Vaginalschleimhaut auf die Behandlung mit MF 115 a/b und MF 116 a hin untersucht und ausgewertet. Im einzelnen entnahmen wir für die hormonale Zytodiagnostik jeweils mit Wattestäbchen 2 Abstriche aus dem hinteren Scheidengewölbe, die dann auf Objektträger ausgestrichen wurden. Nach zweistündiger Fixierung der Smears in einem Gemisch von 96 %igem Alkohol und Äther zu gleichen Teilen, erfolgte dann die Färbung nach P A P A N I C O L A O U . Insgesamt kamen 112 Vaginalsmears zur Auswertung.
Um einen Einblick in die Reaktionslage der Uterusschleimhaut auf die Hormontherapie hin zu gewinnen, wurden in vielen Fällen S T R I C H C U R E T T A G E N durchgeführt.

Wenn man hierbei auch in Kauf nehmen muß, daß diese Methode nur wenig Endometriummaterial liefert, so hat sie gegenüber der Vollabrasio den Vorteil, daß man sie ambulant und unter Umständen mehrmals während eines Zyklus durchführen kann. Methodisch gingen wir dabei so vor, daß wir, je nach der Reaktionslage der Patientin, teils mit und teils ohne Narkose, nach Anhaken der vorderen Muttermundslippe, mit einer Kugelzange ohne vorherige Dilatation des Cervikalkanals mit einer besonders geformten Strichcurette von der vorderen und hinteren Cavumwand einen Endometriumstreifen entnahmen. Nach Fixierung des Schabsels in Alkohol wurde die übliche histologische Funktionsdiagnostik und außerdem Haemalaun-Färbung kamen die Best'sche Karminfärbung, die Astra-blau- und PAS-Farbreaktion zur Anwendung. Insgesamt überblicken wir 75 Endometriumbiopsien.

3. Ergebnisse der klinischen Testierung

Zur klinischen Testierung der beiden Kombinationspräparate führten wir die in der Klinik geläufigen Testmethoden durch. Unsere Ergebnisse sollen im folgenden dargelegt werden.

a) Die Hormonapplikation bei Frauen in der Menopause

Diese Testmethode wurde an 2 Frauen in der Menopause durchgeführt. Es wurde dabei so vorgegangen, daß wir vor Beginn der Verabreichung von MF 115 a/b bzw. MF 116 a eine

Vollabrasio durchführten, um ein genaues Bild von dem Funktionszustand des Endometriums zu erhalten. Insbesondere sollte damit eine Basis für die späteren histologischen Kontrollen unter der Östrogen-Gestagen-Therapie geschaffen werden.
Nach der Abrasio wurde bei allen Frauen am 4. Tag post abrasionem zur östrogenen Unterschichtung ein öllösliches Östrogendepot intramuskulär verabreicht. Einige Tage später erfolgte dann die Verabreichung des zu prüfenden Kombinationspräparates, wobei die Probandinnen fortlaufend zytologisch und histologisch kontrolliert wurden. Nach Abschluß der oralen Therapie und der erfolgten Abbruchblutung wurde weiter eine zyklische Behandlung vom 5. bis 24. Zyklustag angeschlossen, ohne daß in diesen Zyklen mit einem Östrogen besonders unterschichtet wurde. Die beiden Fälle werden im folgenden in ihrem Verlauf aufgezeichnet:

Fall 1: G. B. 50-jährige Frau; Menarche mit 16 Jahren; Menopause mit 48 Jahren; Partus 4; Abortus Ø; Gyn. Op. 1961 Ätzung einer Portioerosion.

Die Vollabrasio ergab bei der histologischen und histochemischen Untersuchung ein atrophisches Endometrium mit vereinzelt Drüsen. Das Stroma war entsprechend verdichtet. Die PAS- und Schleimreaktionen waren negativ.
4 Tage post abrasionem wurden 20 mg Progynon-Depot intramuskulär verabreicht. Vom 10. bis 21. Tag - vom Tage der Vollabrasio gerechnet - erhielt die Probandin täglich 1 Tablette MF 115. 4 Tage nach Absetzen des Präparates kam es zu einer viertägigen Abbruchblutung.

Der zytologische Befund des Vaginalsmears vom 15. Tag ergab eine gute Progesteronwirkung bei gutem Östrogeneffekt. Das histologische Bild der Strichabrasio des gleichen Tages bot ein unregelmäßig proliferiertes Endometrium mit aufgelockertem Stroma und unregelmäßiger Oberfläche. Die PAS- und Glykogenreaktion war in allen Drüsen positiv. Schleim war nicht nachzuweisen.

Die Zytologie vom 21. Tag war gegenüber dem Befund vom 15. Tag unverändert. Histologisch und histochemisch fanden sich am 21. Tag praktisch unveränderte Bilder mit Ausnahme einer starken PAS- und Glykogenreaktion.

Am 23. Zyklustag ergab die zytologische Auswertung einen sehr starken Progesteroneffekt bei stellenweise noch guter Östrogenwirkung. Histologisch zeigte sich ein geringgradig dezidual umgewandeltes Stroma; die Drüsen waren etwas vermehrt, die PAS-Reaktion war sehr stark, und außerdem fand sich reichlich Glykogen. Ganz vereinzelt war Schleim nachweisbar.

Nach der erfolgten Abbruchblutung wurde im folgenden Zyklus vom 5. bis 24. Tag 1 Tablette MF 115 verabreicht. 3 Tage nach Abschluß der oralen Therapie erfolgte eine viertägige Entzugsblutung. Die Zykluslänge betrug demnach 26 Tage. Die histologischen und histochemischen Untersuchungen dieses Zyklus ergaben folgende Befunde:

Am 2. Zyklustag Leukozyteninfiltration im Stroma, die Drüsen proliferierend, an anderer Stelle Endometrium in Abstoßung. Die PAS- und Schleimreaktionen waren negativ.

Am 14. Zyklustag, also am 10. Behandlungstag, bot sich zytologisch eine spärliche unregelmäßige Proliferation. Das Stroma war aufgelockert und die Oberfläche polypös. Glykogen und Schleim waren wenig nachzuweisen, desgleichen war auch die PAS-Reaktion gering positiv.

Am 25. Zyklustag, also ein Tag nach Beendigung der Hormonverabreichung, war das Stroma aufgelockert, die Oberfläche etwas polypös und die Drüsen geringgradig vermehrt. Glykogen stellte sich gering dar, Schleim- und PAS-Reaktionen waren negativ.

Der folgende 3. Zyklus wurde vom 5. bis 19. Tag mit MF 116 a substituiert.

Am 11. Zyklustag fanden sich unregelmäßige spärliche Drüsen,

das Stroma ist nicht aufgelockert, die Oberfläche polypös. Glykogen teilweise nachweisbar. PAS-Reaktion stärker positiv. Vereinzelt Schleim nachweisbar.

Fall 2: H. A. 55-jährige Patientin; Menarche mit 15 Jahren; Menopause mit 49 Jahren; Partus 3; Abortus Ø; Gyn. Op. Ø.

Die Vollabrasio ergab ein vollatrophisches Endometrium. Am 4. Tag post abrasionem wurden 20 mg Progynon-Depot intramuskulär verabreicht und am 9. Zyklustag täglich 3 Tabletten MF 115 für die Dauer von 12 Tagen verabfolgt. Nach Abschluß der Therapie kam es 4 Tage später zur normalen Entzugsblutung. Folgende zytologischen bzw. histochemischen Befunde konnten in diesem Zyklus erhoben werden:

Am 14. Zyklustag, also am 6. Behandlungstag, zytologisch ein sehr starker Progesteroneffekt, bei mäßiger Östrogenwirkung. Histologisch und histochemisch ergaben sich an diesem Zyklustag erweiterte, nicht geschlängelte Drüsen. Die Kerne in Mittelstellung; andere Drüsen proliferierend. Glykogengehalt sehr stark; die PAS-Reaktion ebenfalls sehr stark; Schleim nicht nachweisbar.

Am 20. Zyklustag imponierte im Vaginalsmear ein starker Progesteroneffekt bei guter Östrogenwirkung. Die Histologie bot stellenweise das Bild wie bei einer Sekretion, an anderen Stellen wieder stärker unregelmäßig proliferierendes Endometrium mit erweiterten Drüsen. Glykogen und PAS ist in allen Drüsentypen positiv. Schleim war nur vereinzelt nachweisbar.

Am 22. Zyklustag sieht man zytologisch wieder einen starken Progesteroneffekt. Im histologischen Präparat Stromaödem und Stromablutung wie im prämenstruellen Stadium. Die PAS-Reaktion positiv; Glykogen-Reaktion gering positiv; Schleim nicht nachweisbar.

Im darauffolgenden Zyklus wurde in zyklischer Weise vom

5. bis 24. Tag mit täglich einer Tablette MF 115 behandelt.
Am 2. Zyklustag zeigte sich zytologisch eine beginnende Follikelphase. Histologisch war an diesem Tag das Stroma verdichtet, noch etwas vermehrte Abstoßung.
Am 14. Tag, also nach Verabreichung von insgesamt 9 Tabletten MF 115, ergab sich histologisch ein aufgelockertes Stroma mit polypöser Oberfläche und spärlicher Drüsenbildung. Glykogen und PAS waren gering und Schleim vereinzelt nachweisbar.
Am 25. Zyklustag war das Stroma normal, die Oberfläche verhältnismäßig glatt, die Drüsenproliferation etwas vermehrt. Glykogen und PAS waren positiv, Schleim negativ.

Zwei Tage nach Absetzen der Medikation trat eine 3-tägige Entzugsblutung ein. In dem folgenden Zyklus wurde MF 116 a in zyklischer Dosierung vom 5. bis 26. Tag mit täglich 1 Tablette verabfolgt.

Am 11. Zyklustag, also am 7. Behandlungstag, fand sich histologisch ein etwas dichtes Stroma, die Drüsen etwas vermehrt proliferierend, nicht erweitert. PAS-, Glykogen- und Schleimreaktionen waren negativ.
Am 15. Zyklustag zeigte sich ein etwas dichtes Stroma mit unregelmäßigen spärlichen Drüsen. Die Oberfläche war geringgradig polypös. PAS- und Glykogen-Reaktionen waren beide negativ, Schleim ebenso.
Am 21. Tag war das Stroma etwas dicht, Drüsen nicht eindeutig sezernierend. Die Glykogenreaktion war stark positiv. PAS- und Schleimfärbung negativ.

Diese vorliegenden Testuntersuchungen mit unseren zu prüfenden Östrogen-Gestagen-Kombinationen zeigen, daß bei Frauen in der Postmenopause nach einer entsprechenden östrogenen Unterschichtung eine Proliferation des Endometriums erfolgt, wobei sich auf Grund der oral verabreichten Testsubstanzen eine deziduale Umwandlung des Endometriums zeigt. Dabei sprechen die histochemischen Untersuchungsbefunde

ebenso wie die zytologischen Kontrollen für eine gewisse Sekretion, die naturgemäß nicht einer vollen Umwandlung entspricht, was auch auf Grund der Zusammensetzung der zu prüfenden Substanzen nicht zu erwarten war. Jedenfalls läßt sich ein ruhendes Endometrium sowohl mit MF 115 a/b, als auch mit MF 116 a aufbauen und eine hormonelle Entzugsblutung provozieren.

b) Menstruationsverschiebungen

Die Menstruationsverschiebung führten wir bei insgesamt 20 Frauen mit normalem zyklischen Geschehen durch. Hierbei wurden unsere beiden Testpräparate 3 bis 4 Tage vor der zu erwartenden Regelblutung verabreicht. Es gelang uns, sowohl bei täglicher Verabreichung einer Tablette MF 115, als auch MF 116, den normalen Menstruationstermin hinauszuschieben. Nach Absetzen der Medikation erfolgte dann im allgemeinen 1 bis 3 Tage später die Abbruchblutung. Diese Tatsache spricht für die ausgezeichnete gestagene Wirkung beider Kombinationspräparate.

c) Provozierung einer Abbruchblutung

Die Auslösung einer Abbruchblutung bei amenorrhoischen Patientinnen stellt bekanntlich ein weiteres Kriterium für die Wirksamkeit eines Gestagens dar. Deshalb verabreichten wir bei insgesamt 15 geschlechtsreifen Frauen, die über ein halbes Jahr lang amenorrhoisch waren, im Verlaufe von 2 bis 6 Tagen insgesamt jeweils 4 bis 10 mg Äthynodiol-Diazetat mit der entsprechenden Östrogenkomponente Mestranol (MF 115 a/b

und MF 116 a). In dieser Untersuchungsreihe konnten wir bei 14 Frauen nach 3 bis 6 Tagen eine hormonelle Entzugsblutung provozieren. Es fand sich lediglich ein Versager, wobei möglicherweise eine tiefgreifende hormonale Störung für das Nichtansprechen des Endometriums verantwortlich zu machen ist.

4. Ergebnisse bei therapeutischer Verabreichung

Nach Abschluß der klinischen Testierung, wonach sich eine Dosis sowohl von 1 mg als auch 2 mg Äthynodiol-Diazetat pro Tablette und Tag als wirksam erwies, wurden anschließend die klinischen Untersuchungen mit den beiden Gestagen-Östrogen-Kombinationen MF 115 a/b und MF 116 a an einem Gesamtkollektiv von 81 Frauen durchgeführt. Dabei hielten wir uns an eine zyklische Dosierung vom 5. bis 24. Zyklustag. Das Durchschnittsalter des Patientengutes betrug 25,4 Jahre, während sich die Anzahl der behandelten Zyklen auf 263 belief. Im Verlaufe dieser Untersuchungen sollte eine Aussage getroffen werden über die klinische Wirksamkeit und auftretende Nebenwirkungen. Andererseits sollte die Wirkung der beiden Östrogen-Gestagen-Kombinationen auf die Basaltemperatur, die Vaginalzytologie und die Endometriumhistologie erfaßt werden.

a) Die klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Im folgenden sollen die klinische Wirksamkeit und die beobachteten Nebenwirkungen von den beiden Kombinationspräparaten MF 115 a/b und MF 116 a aufgezeichnet werden.

α) Die klinische Wirksamkeit

Bei den Ergebnissen nach therapeutischer Verabreichung von MF 115 a/b und MF 116 a soll zunächst auf die klinische Wirksamkeit eingegangen werden. Hierbei fanden folgende Punkte besondere Berücksichtigung:

1. Der Therapieerfolg nach Behandlung mit beiden Östrogen-Gestagen-Kombinationen.
2. Die Nebenwirkungen unter der Therapie im Sinne von Störungen im behandelten Zyklusverlauf und aufgetretenen allgemeinen Nebenerscheinungen.
3. Das Verhalten der Basaltemperatur unter zyklischer Verabreichung der beiden ovulationshemmenden Substanzen.

Bei unserem Gesamtkollektiv von 81 Frauen, mit 263 behandelten Zyklen, entfallen auf die zyklische Dosierung mit MF 115 a/b 62 Frauen mit 225 Behandlungszyklen und auf die Behandlung mit MF 116 a 19 Patientinnen mit 38 Zyklen. Die folgende Tab. II demonstriert den Therapieerfolg nach Verabreichung von MF 116 a.

Bei 12 Patientinnen mit Regelanomalien handelt es sich um Frauen mit einem Durchschnittsalter von 28,6 Jahren. Unter der Behandlung trat bei allen 12 Frauen eine völlige Regelnormalisierung ein. Nach der Behandlung zeigte sich bei 5 Patientinnen ein Dauererfolg, während der Therapieerfolg bei einer Patientin völlig ausblieb. Bei den übrigen 6 Patientinnen kann über den Behandlungserfolg noch keine bindende Aussage gemacht werden, da die Nachkontrollperiode noch zu kurz ist. Bei den 3 Fällen mit Endometriose handelt

INDIKATIONEN BEI MF 116 a	ZAHL DER PAT.	DURCHSCHNITTS-ALTER DER PAT.	THERAPIE - ERFOLG				
			UNTER BEHANDLUNG		NACH DER BEHANDLUNG		
			GUT	VERSAGER	GUT	VERSAGER	KEINE AUSREICHENDE NACHKONTROLLE
REGELANOMALIEN	12	28,6	12	-	5	1	6
Sek.Amenorrhoe	3		3	-	-	1	2
Oligomenorrhoe	4		4	-	3	-	1
Polymenorrhoe	1		1	-	-	-	1
Funkt. Blutungen	4		4	-	2	-	2
ENDOMETRIOSE	3	28,7	-	3	-	1	2
FUNKT. STERILITÄT	2	23,0	2+)	-	1	-	1
FUNKT. DYSMENORRHOE	1	20,0	1	-	-	-	1
KONTRAZEPTION	1	22,0	1	-	-	-	-

+) = (Zyklusnormalisierung)

Tab. II Therapieerfolg bei 19 Frauen, die in 38 Zyklen mit MF 116 a in zyklischer Weise behandelt wurden.

es sich um durchschnittlich 28,7-jährige Frauen. Wenn auch bei allen 3 Fällen die dysmenorrhoischen Beschwerden unter der Behandlung geschwunden waren, so blieb jedoch ein objektiver Befundrückgang aus.

Bei den 2 Fällen mit funktioneller Sterilität erreichten wir eine Zyklusnormalisierung unter der Behandlung. In einem

Falle kam es im ersten nachfolgenden behandlungsfreien Zyklus zur Konzeption, was im Sinne eines Rebound-Effektes zu deuten ist. Die 20-jährige Patientin mit funktioneller Dysmenorrhoe sprach auf die ovulationshemmende Behandlung gut an. Es kam zu einer beschwerdefreien Menstruationsblutung.
Bei der 22-jährigen Probandin, die das Medikament zur Kontrazeption einnahm, resultierte ein vollkommener Konzeptionsschutz.

Die nachfolgende Tab. III demonstriert den Therapieerfolg nach Verabreichung von MF 115 a/b.
Bei 32 der Patientinnen mit Regelanomalien ergab sich in 31 Fällen unter der Behandlung ein normales Zyklusgeschehen, während in einem Fall die Therapie unter der Behandlung versagte. Nach der Behandlung ergab sich bei 7 Frauen ein guter Behandlungseffekt. Demgegenüber stehen 5 Rezidive, während bei den restlichen 20 Patientinnen Kontrolluntersuchungen noch ausstehen.
Die 4 Frauen mit Endometriose wurden unter der ovulationshemmenden Behandlung schmerzfrei. Ein objektiver Befundrückgang ließ sich nicht feststellen. Bei 2 genügend lang nachkontrollierten Fällen traten nach Absetzen der Behandlung die früher bestehenden dysmenorrhoischen Beschwerden wieder auf.
In 5 Fällen von funktioneller Sterilität ließ sich unter der Behandlung eine Normalisierung des Zyklus erreichen. Nach der Behandlung trat in 2 Fällen eine Schwangerschaft ein, während in einem Fall kein klinischer Erfolg zu verzeichnen war. In 2 Fällen steht noch die endgültige Beurteilung aus.
In 2 Fällen von funktioneller Dysmenorrhoe ergab sich unter der Behandlung ein Schwinden der Beschwerden.
Aus kontrazeptiven Gründen wurden 19 Patientinnen im Durchschnittsalter von 30,2 Jahren behandelt. Dabei war der

Kontrazeptionsschutz vollkommen.

INDIKATIONEN BEI MF 115 a/b	ZAHL DER PAT.	DURCH-SCHNITTS-ALTER DER PAT.	THERAPIE - ERFOLG				
			UNTER BEHANDLUNG		NACH DER BEHANDLUNG		
			GUT	VERSAGER	GUT	VERSAGER	KEINE AUSREICHENDE NACHKONTROLLE
REGELANOMALIEN	32	28,0	31	1	7	5	20
Sek.Amenorrhoe	11		11	-	4	1	6
Oligomenorrhoe	5		5	-	-	-	5
Polymenorrhoe	7		7	-	2	-	5
Funkt.Blutungen	9		8	1	1	4	4
ENDOMETRIOSE	4	28,0	-	4	-	2	2
FUNKT.STERILITÄT	5	25,6	5 +)	-	2	1	2
FUNKT.DYSMENORRHOE	2	19,5	2	-	-	-	2
KONTRAZEPTION	19	30,2	19	-	-	-	-

+) = (Zyklusnormalisierung)

Tab. III Therapieerfolg bei 62 geschlechtsreifen Frauen, die in 225 Zyklen mit MF 115 a/b in zyklischer Dosierung behandelt wurden.

Von besonderem Interesse erschienen uns die 3 erfolgreich verlaufenen Behandlungen bei Frauen mit funktioneller Sterilität. Insbesondere deshalb, weil diese Patientinnen über zwei Jahre lang in unserer Sterilitätssprechstunde wegen einer hormonal bedingten Sterilität erfolglos behandelt

wurden. Im folgenden sollen diese Kasuistiken aufgezeichnet werden.

Fall 1 P. H. 25-jährige Patientin; Menarche mit 16 Jahren; anovulatorischer Zyklus; Partus Ø; Abortus Ø; Gyn. Op. Ø; seit 2 Jahren dringender Kinderwunsch.

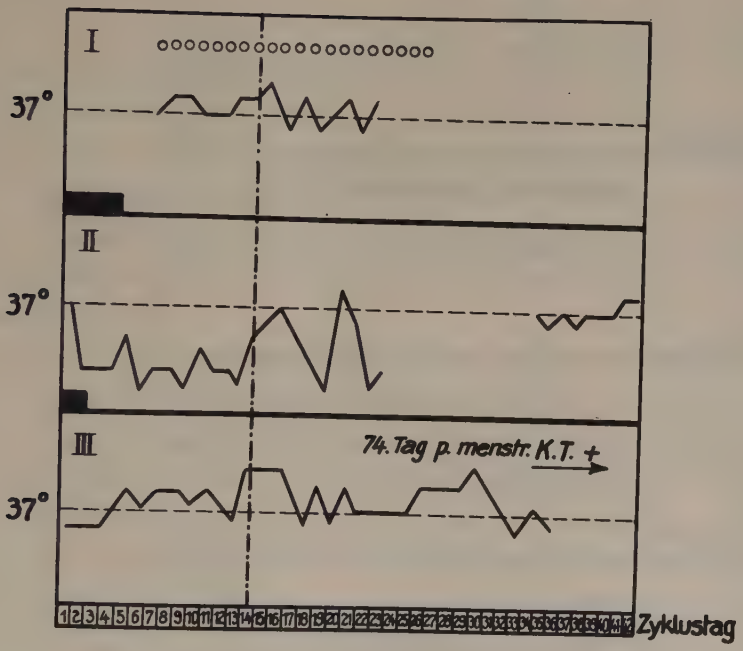

Abb. 5 Basaltemperaturkurvenverlauf während und nach der zyklischen Verabreichung von MF 116 a bei einer 25-jährigen Patientin mit funktioneller Sterilität. Im zweiten, unbehandelten Zyklus kam es nach verlängerter Proliferationsphase zur Konzeption.
KT = Krötentest; o = 1 Tablette MF 115 a/b.

Wie die Abb. 5 demonstriert, kam es nach einer zyklischen ovulationshemmenden Behandlung mit täglich 1 Tablette MF 116 a in dem nachfolgenden Zyklus zu einer verlängerten Proliferationsphase mit wahrscheinlicher Konzeption am 38. Zyklustag. Danach war die Basaltemperatur hypertherm. Nach dem Östrogen-Progesterontest am 54. Tag blieb die Entzugsblutung aus. Die biologische Schwangerschaftsreaktion

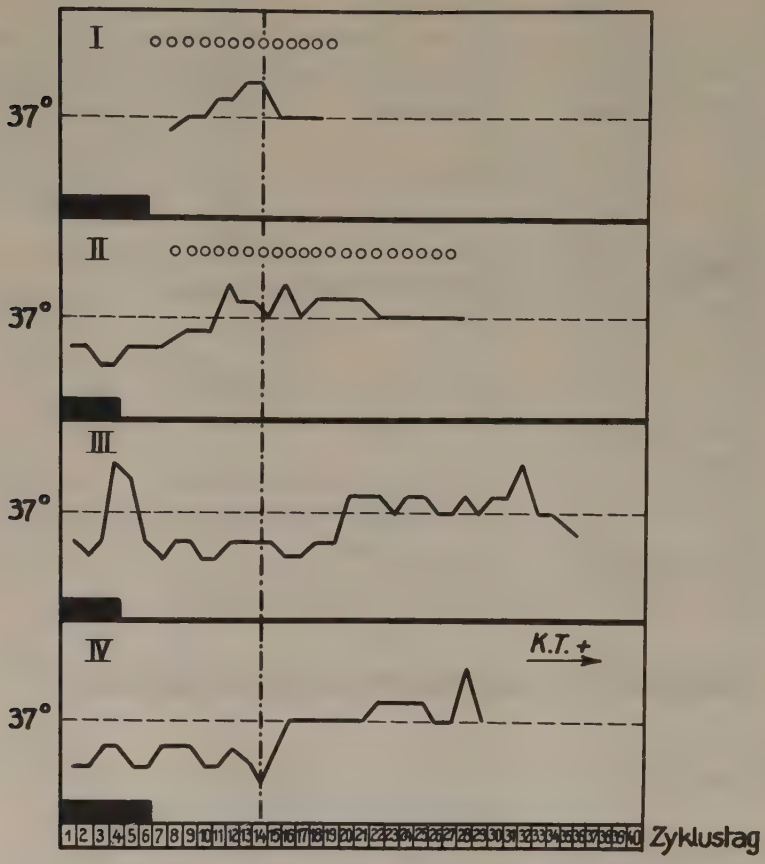

Abb. 6 Zyklusnormalisierung und biphasischer Basaltemperaturkurvenverlauf nach zwei ovulationshemmenden Behandlungen mit MF 115 a/b (o) bei einer 28-jährigen Frau mit funktioneller Sterilität.
KT = Krötentest; o = 1 Tablette MF 115 a/b.

war positiv. Die Patientin hatte dann termingerecht nach komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf in der Universitäts-Frauenklinik Homburg (Saar) entbunden.

Fall 2 L. M. 28-jährige Frau; Menarche mit 14 Jahren; Zyklus bis 1960 regelmäßig; seit 4 Jahren Polymenorrhoeen bei anovulatorischem Zyklus und funktioneller Sterilität. Es bestand dringender Kinderwunsch.
Partus Ø; Abortus 2 (1959 M III; 1960 M II).

Wie Abb. 6 zeigt, führten wir im I. und II Zyklus eine ovulationshemmende Behandlung mit MF 115 a/b, täglich 1 Tablette, durch. Hierbei normalisierte sich das Zyklusgeschehen. Die nachfolgenden unbehandelten Zyklen zeigten einen biphasischen Basaltemperaturkurvenverlauf mit normaler hyperthermer Phase. Im IV. unbehandelten Zyklus kam es dann zur Konzeption.
Wie die nachfolgende Abb. 7 zeigt, kam es nach zyklischer ovulationshemmender Behandlung mit MF 115, täglich 1 Tablette, im Verlauf von 2 Zyklen zur Zyklusnormalisierung. Der III. von der Patientin fehlerhaft und damit unvollkommen behandelte Zyklus war entsprechend verkürzt. Im darauffolgenden unbehandelten Zyklus konzipierte die Patientin. Mittlerweile hat die Frau, nach beschwerdefreiem Schwangerschaftsverlauf, ein gesundes Kind entbunden.

Die guten Behandlungsergebnisse der ovulationshemmenden Behandlung funktioneller Sterilitäten beruhen unseres Erachtens auf der Basis eines Rebound-Effektes, den man sich nach H O H L W E G (16) folgendermaßen erklärt. Durch eine zyklische Verabreichung einer ovulationshemmenden Substanz infolge ihrer antigonadotropen Wirkung wird die gonadotrope Sekretion des Hypophysenvorderlappens gehemmt. Nach

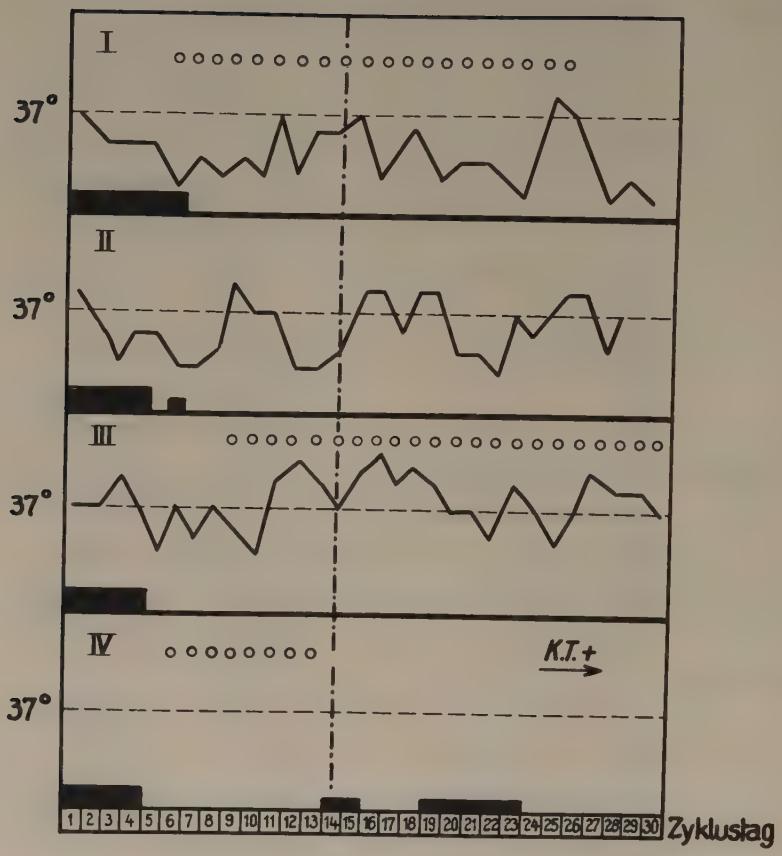

Abb. 7 26-jährige Patientin mit funktioneller Sterilität wurde in zyklischer Weise mit MF 115 a/b behandelt. Der III. Zyklus wurde von der Patientin fehlerhaft behandelt. Im darauffolgenden Zyklus fand eine Konzeption statt.
KT = Krötentest; o = 1 Tablette MF 115 a/b.

Absetzen der exogenen Hormonzufuhr kommt es möglicherweise zu einer Steigerung der gonadotropen Sekretion des Hypophysenvorderlappens und dadurch zu einer Stimulation der Ovarien, wodurch die Ovulation induziert werden kann.

Dieser Mechanismus ist tierexperimentell durch Untersuchungen von H O H L W E G (16) eindeutig bewiesen, während beim Menschen ein exakter wissenschaftlicher Beweis noch aussteht. Allerdings sprechen die klinischen Erfahrungen einiger Autoren (14, 15) sowie auch unsere demonstrierten Fälle für das Bestehen eines solchen Rebound-Effektes beim Menschen.

β) Die Nebenwirkungen

Es dürfte heutzutage weitgehend bekannt sein, daß der Wert eines pharmazeutischen Präparates nicht nur von der klinischen Wirksamkeit abhängt, sondern auch insbesondere von den beobachteten Nebenwirkungen. Deshalb soll im folgenden auf die im Rahmen der klinischen Prüfung von MF 116 a und MF 115 a/b beobachteten Nebenwirkungen eingegangen werden.

Zweckmäßigerweise unterscheidet man bei den Nebenwirkungen der ovulationshemmenden Substanzen Varianten im Zyklusverlauf und allgemeine Nebenerscheinungen. Unter den Varianten im Zyklusverlauf verstehen wir einerseits Blutungen unter der Behandlung und Ausbleiben der hormonalen Entzugsblutung nach Ablauf der Therapie. Dabei läßt sich bei den Blutungen eine Schmierblutung, die sogenannte S p o t t i n g b l u t u n g von einer starken Blutung, der sogenannten D u r c h b r u c h s b l u t u n g differenzieren. Andererseits beobachtet man gelegentlich nach Absetzen der Medikation ein völliges Ausbleiben der Abbruchblutung, so daß eine echte Amenorrhoe vorliegt, oder es kommt in einzelnen Fällen zum Phänomen der sogenannten " S i l e n t M e n s t r u a t i o n ", worunter wir das Nichteintreten einer Entzugsblutung in einem Zeitraum von 6 Tagen nach Abschluß der ovulationshemmenden Behandlung verstehen.

Die folgende Tab. IV demonstriert die von uns beobachteten

Störungen im Zyklusverlauf unter MF 116 a und MF 115 a/b. Es fanden sich, bezogen auf die Anzahl der Zyklen, für MF 116 a in 7,9 % der Fälle Spottings, also leichte Schmierblutungen, 2,6 % Durchbruchsblutungen, 0,5 % Amenorrhoeen und 2,7 % "Silent Menstruations". Echte Amenorrhoeen stellten sich nicht ein.
Bei MF 115 a/b waren es 8,4 % Spottingblutungen, 4,9 % Durchbruchsblutungen, 0,5 % Amenorrhoeen und 2,7 % "Silent Menstruations". Auf die behandelten Zyklen umgerechnet traten bei MF 116 a in 10,5 % Blutungen unter der Behandlung

OVULATIONSHEMMER	MF 116 a		MF 115 a/b	
	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.
GESAMTZAHL DER PATIENTINNEN UND ZYKLEN	19	38	62	225
SPOTTING	3	3	15	19
DURCHBRUCHSBLUTUNG	1	1	11	11
AMENORRHOE	-	-	1	1
SILENT MENSTRUATION	1	1	6	6

Tab. IV Die Störungen im Zyklusverlauf, die während der zyklischen Verabreichung von MF 116 a und MF 115 a/b auftraten, bezogen, einmal auf die Anzahl der behandelten Patientinnen, zum andern auf die Anzahl der behandelten Zyklen des Untersuchungskolletivs.

auf, während bei 7,9 Störungen im Sinne einer Amenorrhoe

oder "Silent Menstruation" zu beobachten waren; andererseits fanden sich bei MF 115 a/b in 13,3 % Blutungsstörungen unter der Behandlung und in nur 3,2 % pathologische Varianten nach Absetzen der Medikation. Obwohl die Blutungsfrequenz unter einer hochdosierten ovulationshemmenden Be-

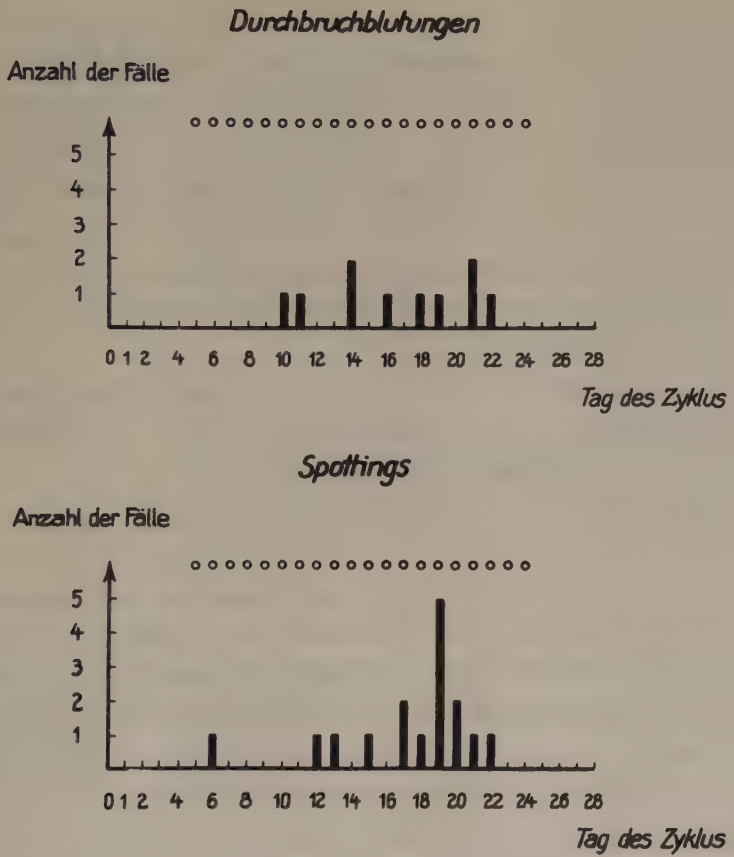

Abb. 8 Zeitpunkt der Blutungsstörungen unter der zyklischen Verabreichung von MF 115 a/b.
Oben: zeitliches Auftreten der Durchbruchsblutungen.
Unten: zeitliches Auftreten der Spottingblutungen.

handlung mit MF 116 a geringer ist, scheint uns dennoch die Verabreichung von MF 115 a/b günstiger zu sein, da hierbei die zu erwartenden pathologischen Störungen mit 3,2 % geringer sind. Das heißt, daß wir diese Störungen nach der Behandlung weitaus schwerwiegender sehen, da es sich hierbei möglicherweise um organische Störungen, z. B. im Sinne einer Endometriumatrophie, handelt.

Um einen Eindruck zu gewinnen, in welcher Zyklusphase die Blutungsstörungen unter der Behandlung vorwiegend auftreten, wurden auf vorstehender Abb. 8 oben die Durchbruchsblutungen und unten die Spottingblutungen auf Säulendiagrammen aufgetragen. Bei diesen Diagrammen wird deutlich, daß die Blutungsstörungen, sowohl Durchbruchs-, wie auch leichte Schmierblutungen, vorwiegend zu Beginn der 2. Zyklushälfte auftreten.
Hierbei ist naturgemäß nur das Kollektiv der Behandlung mit MF 115 a/b berücksichtigt, da das mit MF 116 a behandelte Untersuchungsgut zahlenmäßig zu gering ist.

In diesem Zusammenhang war es ganz interessant festzustellen, daß die Frequenz der Zwischenblutungen in einer gewissen Abhängigkeit von der Behandlungsdauer steht. Dies demonstriert die nachstehende Abb. 9, in der die Zwischenblutungsquote nach entsprechender Zyklusfolge aufgetragen ist.
Somit besteht offenbar eine gewisse Abhängigkeit der Zwischenblutungshäufigkeit bei fortlaufender Behandlung. Ob dies auf Veränderungen des endogenen Hormonhaushaltes zurückzuführen ist, oder ob sich hier auch mit die Routinebehandlung, während der es die Patientinnen gelernt haben, die Verordnung des Arztes richtig zu verstehen und somit Fehler bei der Einnahmefolge der Tabletten allmählich zu reduzieren, günstig auswirkt, kann zur Zeit nicht mit

Sicherheit festgestellt werden.

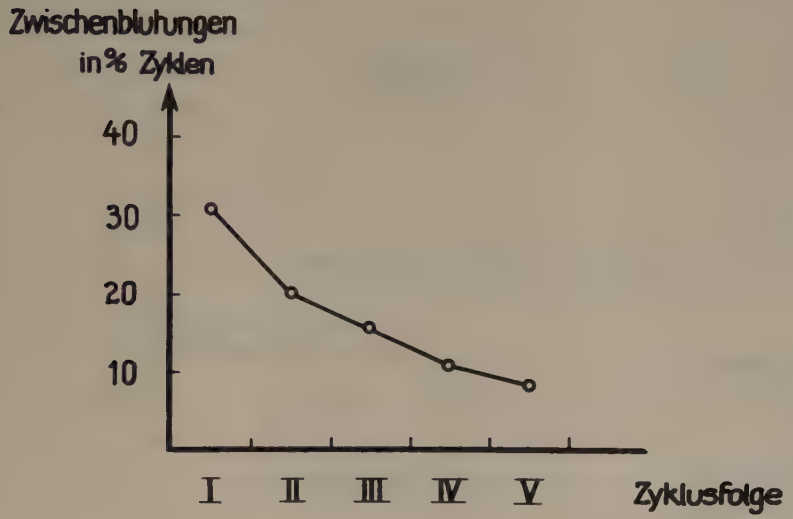

Abb. 9 Häufigkeit der Zwischenblutungen (Durchbruchsblutungen und Spottingblutungen) in Abhängigkeit von fortlaufend mit MF 115 a/b behandelten Zyklen.

Des weiteren interessierte uns das zeitmäßige Auftreten der Abbruchblutung nach der Behandlung bzw. nach Absetzen unserer beiden Präparate.
Auf Abb. 10 wurden einerseits auf den Ordinaten die Anzahl der Zyklen eingetragen, in denen die Abbruchblutung nach Verabreichung der untersuchten Ovulationshemmer eintrat. Auf der Abszisse sind dementsprechend die Tage nach Absetzen der ovulationshemmenden Behandlung fixiert, wobei wir mit Null den letzten Behandlungstag verstehen. Interessanterweise liegen auf beiden Kurven, also sowohl bei dem Präparat mit einer Gestagenkomponente von 2 mg, wie auch bei

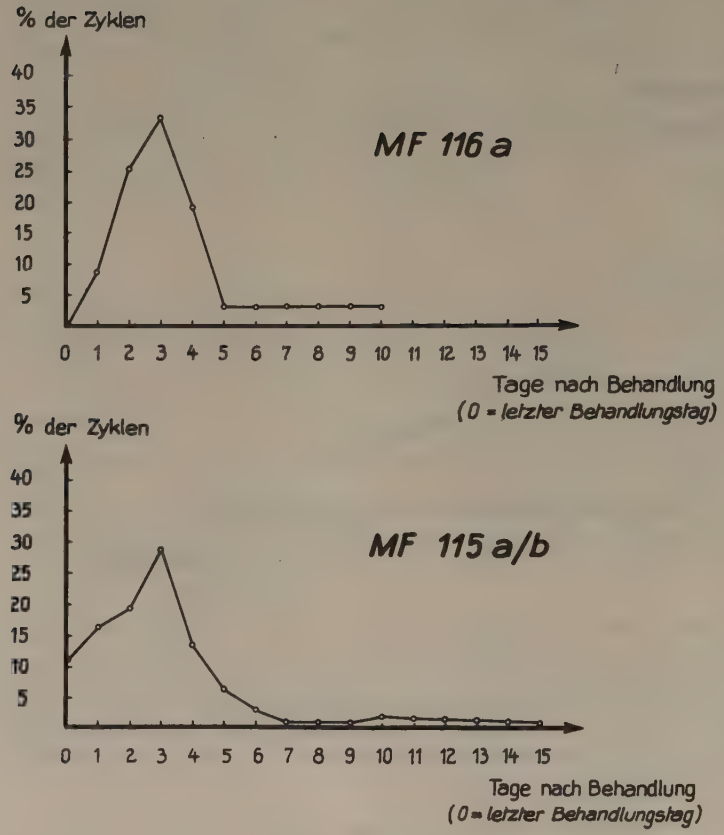

Abb. 10 Zeitgemäßes Auftreten der Abbruchblutung nach der Behandlung bzw. nach Absetzen der Präparate MF 116 a (oben) und MF 115 a/b (unten).

dem Präparat mit der 1 mg Dosierung, die Maxima genau auf dem 3. Tag nach dem Behandlungsende. Während bei MF 115 a/b bei 11 % der Zyklen unmittelbar nach Absetzen des Medikamentes eine Abbruchblutung eintrat, setzte diese bei MF 116 a erst im Verlauf eines Tages ein.

Welchen Einfluß das Gestagenpräparat auf die Blutungsdauer hat, wird in der nachstehenden Tab. V deutlich, wo die Dauer der Blutungen vor und nach der Behandlung mit den Ovulationshemmern - oben für MF 116 a und unten für MF 115 a/b - aufgestellt ist. Während vor der Behandlung mit MF 116 a in 36,7 % der Zyklen die Blutungen 6 Tage lang anhielten, dauerten diese nach der Behandlung in 41 % der Zyklen nur 4 Tage.
Bei dem Präparat MF 115 a/b betrug bei 31,5 % der Zyklen ebenfalls die Anzahl der Blutungstage vor der Behandlung 6, während sie nach der Behandlung auf nurmehr 5 und 4 reduziert wurde.
Bei beiden Präparaten ist also eine deutliche Abnahme der Blutungsdauer zu erkennen, wobei unter MF 116 a diese Reduktion etwas deutlicher ist als bei MF 115 a/b.
Nicht nur die Blutungsdauer nahm unter der zyklischen Verabreichung mit den Ovulationshemmern MF 116 a und MF 115 a/b ab, sondern auch die Blutungsstärke wurde eindeutig schwächer.

BLUTUNGSDAUER IN TAGEN	vor MF 116 a (% Zyklen)	nach MF 116 a (% Zyklen)
1	-	5,4
2	-	2,7
3	10,5	8,1
4	15,8	41,0
5	15,8	21,6
6	36,7	13,1
7	5,3	2,7
8	5,3	2,7
9	5,3	2,7
10	5,3	-
BLUTUNGSDAUER IN TAGEN	vor MF 115 a/b (% Zyklen)	nach MF 115 a/b (% Zyklen)
1	1,85	1,5
2	-	10,3
3	7,4	16,9
4	11,1	29,4
5	29,6	30,2
6	31,5	8,1
7	7,4	2,9
8	9,3	-
9	-	-
10	1,85	0,7

Tab. V Dauer der Blutungen in Tagen einmal vor und dann nach Verabreichung von Ovulationshemmern, ausgedrückt in Prozenten der untersuchten Zyklen. Oben für MF 116 a, unten für MF 115 a/b.

In Tab. VI sind jeweils, oben für MF 116 a und unten für MF 115 a/b, die Stärkegrade der Blutungen in der einen Rubrik vor, und in der anderen nach der Verabreichung der Präparate zusammengestellt.

BLUTUNGS-STÄRKE	vor MF 116 a (% Zyklen)	nach MF 116 a (% Zyklen)
stark	16,7	-
normal	66,6	51,5
schwach	16,7	48,5
BLUTUNGS-STÄRKE	**vor MF 115 a/b (% Zyklen)**	**nach MF 115 a/b (% Zyklen)**
stark	31,4	-
normal	62,8	34,0
schwach	5,8	66,0

Tab. VI Stärke der Blutungen einmal vor und dann nach Verabreichung von Ovulationshemmern, ausgedrückt in Prozenten der untersuchten Zyklen. Oben für MF 116 a, unten für MF 115 a/b.

Weder bei MF 116 a, noch bei MF 115 a/b traten nach der Behandlung starke Blutungen auf, was vor der Behandlung in beiden Gruppen bei einem erheblichen Prozentsatz der Fall war. Bei beiden Präparaten imponierte das deutliche Schwächerwerden der Blutungen nach der Behandlung. Bei MF 116 a steht der Quote 16,7 vor der Behandlung die Prozentzahl 48,5 nach der Therapie gegenüber. Bei MF 115 a/b hatten nur 5,8 % der Zyklen ohne Behandlung eine schwache Blutung, während 66 % der behandelten Zyklen schwache Blutungen ergaben.

Neben den Veränderungen im Zyklusverlauf legten wir ganz besonderen Wert auf die Erfassung der allgemeinen Nebenerscheinungen, auf die im einschlägigen Schrifttum und auch insbesondere von der Laienpresse hingewiesen wird. Daß hierbei eine gewisse Subjektivität der Beurteilung zu berücksichtigen ist, braucht nicht weiter erörtert zu werden, da ja sicherlich bei einem Untersucher, der eine intensive und langdauernde Befragung über Nebenwirkungen bei seinem Untersuchungskollektiv anstellt, eine höhere Nebenwirkungsquote resultieren wird, als bei einem solchen, bei dem die Befragung oberflächlich gehandhabt wird.
Wir gingen im einzelnen folgendermaßen vor:
Bei Therapiebeginn wurden die Patientinnen bei der Aufklärung über die Führung des Menstruationskalenders darauf aufmerksam gemacht, daß sie auf ihren Vordrucken auch die während des Zyklus auftretenden Krankheiten und Nebenwirkungen eintragen sollten. Dadurch wurde vermieden, daß die Patientinnen von vornherein auf irgendwelche zu befürchtenden Beschwerden aufmerksam gemacht wurden, die sie dann vielleicht auch wirklich geglaubt hätten beobachtet zu haben. Wenn nach Beendigung der Behandlung nach den einzelnen, möglicherweise in Betracht kommenden Nebenwirkungen gefragt wurde, so wurden doch Suggestivfragen peinlichst vermieden. Auf der Tab. VII sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen von den in zyklischer Dosierung behandelten Patientinnen sowohl nach Patientenzahl und Zykluszahl zusammengestellt. Es ist daraus zu erkennen, daß im allgemeinen die Nebenwirkungsquote nicht sehr hoch ist. Von den mit MF 116 a behandelten Patientinnen gaben nur 21,1 % Beschwerden an. 78,9 % der Probandinnen waren also beschwerdefrei.
Bei MF 115 a/b liegt die Zahl der Patientinnen mit Beschwerden etwas höher. Es klagten von 62 Frauen 28 bzw. 45,1 % über Nebenerscheinungen während der Tabletteneinnahme, während 54,9 % beschwerdefrei blieben.
Bezugnehmend auf die Anzahl der Zyklen sind bei MF 116 a 12,4 % der Zyklen mit, und 87,6 % ohne irgendwelche Nebenerscheinungen.

NEBEN-ERSCHEINUNGEN	MF 116 a bei 19 Pat.	MF 116 a in 38 Zykl.	MF 115 a/b bei 62 Pat.	MF 115 a/b in 225 Zykl.
MAGENDARM-SYMPTOME	2	2	9	12
MASTODYNIE	1	1	4	5
NERVÖSE SYMPTOME	-	-	5	5
FLUOR	1	1	1	1
BEINSYMPTOM	-	-	2	2
JUCKREIZ	-	-	1	1
AKNE	-	-	1	1
IKTERUS	-	-	-	-
ALLERGIE	-	-	-	-
GEWICHT ZUNAHME	-	-	1	1
GEWICHT ABNAHME	-	-	-	-
LIBIDO ZUNAHME	-	-	-	-
LIBIDO ABNAHME	-	-	1	1
ABSETZEN DES PRÄPARATES WEGEN UNVERTRÄGLICHKEIT	-		3	

Tab. VII Zusammenfassung der Nebenerscheinungen, die bei zyklischer Dosierung mit den Testpräparaten MF 116 a und MF 115 a/b ärztlicherseits beobachtet werden konnten, oder die von den Patientinnen spontan angegeben wurden.

Von den 225 mit MF 115 a/b behandelten Zyklen beträgt die Quote der Nebenerscheinungen nur 13,1 %, während die restlichen 196 Zyklen oder 86,9 % beschwerdefrei waren.
Am häufigsten traten bei beiden Präparaten Magen-Darm-Symptome auf, worunter wir Brechreiz und Erbrechen, Durch-

fälle usw. zu verstehen haben. Bezogen auf die behandelten Zyklen ergaben sich hier unter MF 116 a 7,2 % und bei MF 115 a/b 5,3 %.
Bezüglich der anderen Nebenerscheinungen ist die Frequenz bei beiden Präparaten auffallend gering. Lediglich zeigte sich ein größerer Prozentsatz von Beschwerden im Sinne einer Mastodynie - bezogen auf die Zyklen MF 116 a 2,6 % und MF 115 a/b 2,2 % - .
Allergien oder ikterische Erscheinungen wurden unter keinem der Präparate beobachtet.
Gewichtsveränderungen wurden in 0,5 % der Zyklen angegeben.
Eine Angabe über Libidoveränderungen wurde nur in 1 Fall bei MF 115 a/b im Sinne einer Zunahme angegeben.
Bei unserem Untersuchungsgut setzten 3 Patientinnen, also 4,8 % der Frauen, das Präparat MF 115 a/b wegen Unverträglichkeit ab. Wenn auch diese eine subjektive Komponente aufweisen, so gibt uns doch die Zahl der Patientinnen, die das Präparat wegen Unverträglichkeit aus eigener Initiative absetzten, einen gewissen objektiven Charakter.
Unter MF 116 a wurde die selbständige Absetzung des Präparates nicht beobachtet.

b) Die Wirkung auf die Basaltemperatur

Das Verhalten der Basaltemperatur unter der ovulationshemmenden Behandlung ist sowohl klinisch, als auch theoretisch von besonderem Interesse. Einerseits läßt sich hierdurch der thermogenetische Effekt der zu untersuchenden Substanz feststellen und andererseits kann der Verlauf der Basaltemperaturkurve unter Umständen die klinische Wirksamkeit untermauern.
Man weiß seit langem, daß in der zweiten Zyklushälfte bei Frauen mit ovulatorischem Zyklus die exakt gemessene Basal-

temperatur um etwa 4/10 bis 8/10 höher liegt, als in der Proliferationsphase. Zur Zeit der Ovulation sinkt normalerweise die Temperatur geringgradig unter das Niveau der Temperaturkurve der Proliferationsphase ab, um dann während der folgenden 24 bis 36 Stunden über die Temperaturwerte der ersten Zyklusphase hinaus anzusteigen. Kurz vor Beginn der Menstruationsblutung fällt die Hyperthermie-Phase, die im allgemeinen 10 bis 12 Tage dauert, wieder ab.
Der sprunghafte Temperaturanstieg nach erfolgter Ovulation ist also als thermogenetischer Effekt der Progesteronausschüttung zu werten, da bekanntlich das Progesteron und gewisse Progesteronabkömmlinge eine zentrale Wirkung auf das im Zwischenhirn gelegene Temperaturzentrum besitzen. Demnach läßt sich an einem biphasischen Basaltemperaturverlauf der Ovulationstermin - allerdings nur in retrospektiver Hinsicht - ziemlich genau ablesen. Naturgemäß handelt es sich dabei um einen ovulatorischen Zyklus. In Tab. VIII sind die verwertbaren Basaltemperaturmessungen unter der ovulationshemmenden Behandlung mit unseren beiden Präparaten MF 115 a/b und MF 116 a zusammengestellt.
Hieraus geht hervor, daß sich im Prinzip drei verschiedene Typen von Basaltemperaturkurven feststellen ließen. Erstens eine Basaltemperatur ohne Hyperthermie, zweitens eine Basaltemperatur mit einer sofortigen Hyperthermie, das heißt, mit Beginn der Verabreichung des Medikamentes, und drittens eine Basalkurve mit allmählicher Hyperthermie, wobei es zu einem treppenförmigen Anstieg im Verlauf einer ovulationshemmenden Behandlung kommt. Dieses Verhalten der Basaltemperaturkurve soll die Abb. 11 schematisch demonstrieren.
Wie die nachstehende Tab. VIII zeigt, besteht bei beiden Präparaten vorwiegend kein thermogenetischer Effekt. So ließ sich bei MF 116 a in 64 % und bei MF 115 a/b in 49,5 % der Fälle keine hypertherme Phase nachweisen. Eine sofortige Hyperthermie fand sich bei MF 116 a in 36 % und bei MF 115 a/b in 38,2 % des Kollektivs. Dieses Resultat läßt

OVULATIONS-HEMMER	ZAHL DER DURCHGE-MESSENEN ZYKLEN	VERÄNDERUNGEN DER BASALKURVE		
		ohne Hyper-thermie	sofortige Hyper-thermie	allmähliche Hyper-thermie
MF 116 a	25	16 (64%)	9 (36%)	-
MF 115 a/b	123	61 (49,5%)	47 (38,2%)	15 (12,3%)

Tab. VIII Veränderung der Basaltemperaturkurve bei zyklischer Verabreichung von MF 116 a und MF 115 a/b.

vermuten, daß die thermogenetische Wirkung beider Präparate sehr unterschiedlich ist, und offenbar die endogene Hormonsituation für den Anstieg der Basaltemperaturkurve mitverantwortlich ist. Andererseits kann somit aus dem Verhalten der Basaltemperaturkurve nur bei den Fällen ohne Hyperthermie die ovulationshemmende Wirkung gesichert werden, während bei den Fällen mit sofortiger Hyperthermie eine eventuelle Ovulation überlagert wird und eine diesbezügliche Aussage auf Grund der Basaltemperaturkurve nicht möglich ist.

Von besonderer Bedeutung scheint uns allerdings das Verhalten der Basalkurve im Sinne einer allmählichen Hyperthermie, die bei MF 115 a/b in 12,3 % der Zyklen festzustellen war. Hier kann die Frage gestellt werden, ob es sich bei dem treppenförmigen Anstieg der Basaltemperaturkurve unter der ovulationshemmenden Behandlung nicht doch um eine Ovulation handelt. Zur Klärung dieser Frage soll das Säulendiagramm der Abb. 12 dienen, in welchem der Zeitpunkt des allmählichen Temperaturanstieges unter MF 115 a/b aufgetragen ist. Es zeigt sich eindeutig, daß die verzögerte Hyperthermie vorwiegend zwischen dem 3. bis 6. Behandlungstag, also zwischen dem 6. bis 10. Zyklustag, liegt. Hieraus kann geschlossen werden, daß es sich um einen allmählichen Temperaturanstieg als Folge eines verzögerten

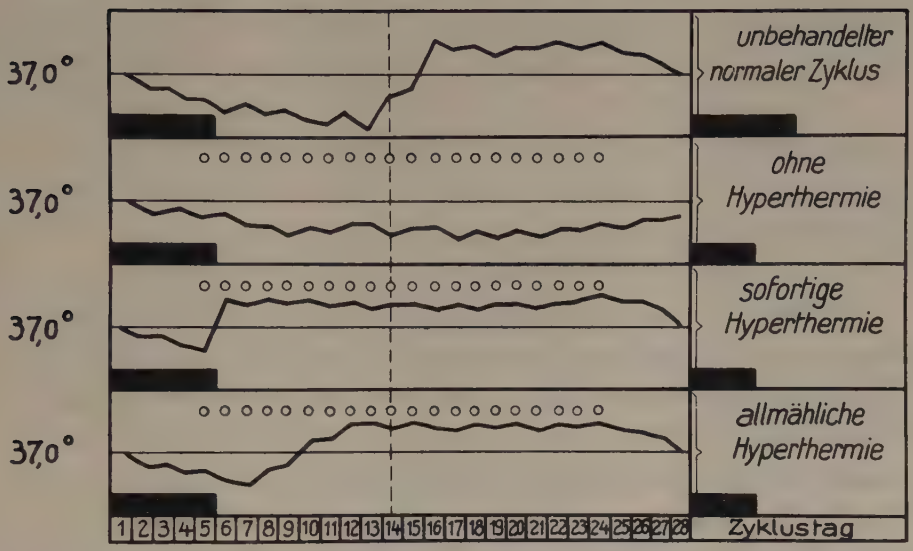

Abb. 11 Mögliche Verlaufsformen der Basaltemperaturkurve bei Verabreichung von Ovulationshemmern. (o = 1 Tablette einer Östrogen-Gestagen-Kombination).

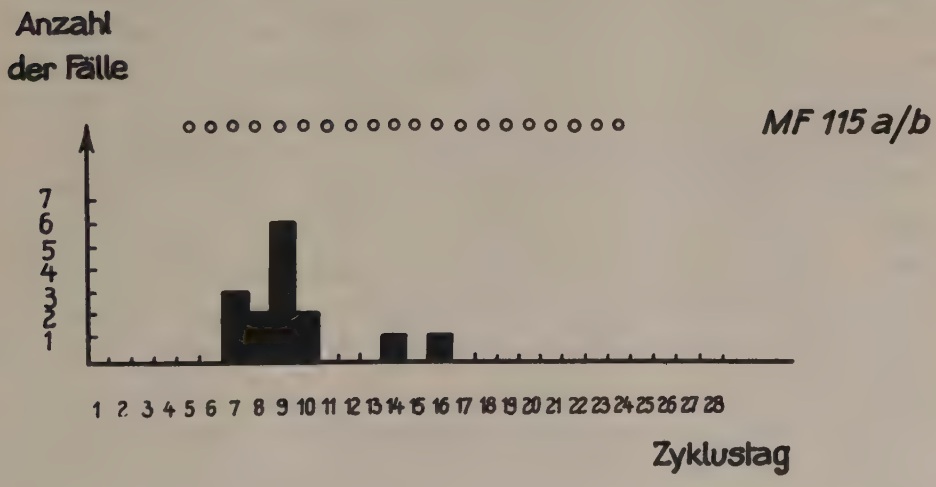

Abb. 12 Zeitpunkt des allmählichen Temperaturanstieges unter MF 115 a/b.

thermogenetischen Effektes unter der ovulationshemmenden Behandlung handelt und dieses Verhalten nicht als Zeichen einer Ovulation zu werten ist.

c) Die Wirkung auf die Vaginalzytologie

Zur Erfassung der hormonalen Situation unter der Behandlung mit den beiden ovulationshemmenden Substanzen MF 116 a und MF 115 a/b führten wir in bestimmten Abständen Vaginalsmearkontrollen durch.
Über das methodische Vorgehen wurde bereits berichtet (siehe Seite 13). Bei der Beurteilung der Vaginalzytologie sollte neben den Veränderungen des Östrogen-Progesteroneffektes insbesondere auf eine eventuelle androgene Wirkungskomponente der verabreichten Präparate geachtet werden.
Bekanntlich sind die Kriterien der Östrogenwirkung die Azidophilie und Kernpyknose der Oberflächenzellen, während für den Progesteroneffekt die Basophilie, Fältelung und Zusammenballung der abgeschilferten Vaginalepithelien typisch sind. Bei der Beurteilung des Androgeneffektes sützten wir uns auf die von Z I N S E R (41) und S O O S T (36) beschriebenen Wirkungsbilder, wobei sich eine androgene Einwirkung während der Follikelphase in einem antiöstrischen Effekt kundtut, während sie in der Progesteronphase einen gesteigerten Progesteroneffekt mit einer gewissen Tendenz zur Atrophie hin erkennen läßt. Weiter sollte im Rahmen dieser vaginalzytologischen Untersuchungen darauf geachtet werden, ob unter der Behandlung atrophische Smearbefunde erhoben werden konnten. Bei unserem Untersuchungsgut kamen insgesamt 112 Scheidenabstriche von 37 Patientinnen zur Auswertung, bei denen in allen Fällen die zyklische Therapie durchgeführt wurde. Hierbei entfallen auf MF 116 a

insgesamt 41 und auf MF 115 a/b 71 Smearuntersuchungen. Außerdem wurden bei einigen Patientinnen, bei denen eine Dauertherapie über mehrere Monate hinaus mit diesen ovulationshemmenden Substanzen durchgeführt wurde, die Vaginalzytologie am Ende der Behandlung kontrolliert. Die Tab. IX zeigt die zahlenmäßige Verteilung der Smearuntersuchungen bei beiden Präparaten an den verschiedenen Zyklustagen.

Wie aus dieser Tabelle zu entnehmen ist, wurden die meisten zytologischen Untersuchungen am 6. und 7., am 15. und 16., am 24. und schließlich am 28. Zyklustag vorgenommen. Um einen Eindruck über die Veränderungen der Vaginalzytologie auf Grund der exogenen Hormonzufuhr zu erhalten, wurden naturgemäß die in den vorhergehenden behandlungsfreien Zyklen erhaltenen Smearbilder, die in diesem Zusammenhang nicht besonders herausgestellt werden sollen, zum Vergleich herangezogen.

Bei der vergleichenden Bewertung der Smears von unbehandelten und behandelten Zyklen ergeben sich nach unseren Untersuchungen für das Präparat MF 115 a/b folgende Befunde:

> Am 7. Zyklustag, dem 3. Behandlungstag, findet sich das typische Bild der frühen Follikelphase mit gutem Östrogeneffekt. Lediglich in einem Fall war eine Progesteronwirkung auffällig.
>
> Vom 4. Behandlungstag ab sahen wir in allen Fällen ein Stärkerwerden und Hervortreten der Progesteronwirkung, wobei die Östrogenwirkung im allgemeinen gut war.

Zur Illustrierung der Befunde soll in Abb. 13 das Smearbild vom 12. Zyklustag (8. Behandlungstag) und in Abb. 14 vom 23. Zyklustag (17. Behandlungstag) gezeigt werden. Nur in einem Fall fand sich am 17. Behandlungstag nach vorangegangener sehr starker Progesteronwirkung zu diesem Zeitpunkt ein fast atrophisches Zellbild.

Die vaginalzytologischen Untersuchungen bei MF 116 a ergaben folgende Befunde:

ZYKLUS-TAG	MF 116 a	MF 115 a/b
1	-	2
2	-	1
3	-	-
4	-	1
5	-	3
6	5	3
7	3	5
8	3	1
9	1	1
10	2	4
11	1	5
12	1	2
13	-	1
14	1	4
15	3	5
16	4	4
17	-	1
18	1	1
19	1	-
20	-	1
21	1	4
22	2	2
23	2	3
24	2	7
25	2	-
26	2	1
27	-	-
28	1	3
29	-	-
30	-	1
31	-	-
32	-	1
33	-	1
34	1	-
35	-	1
36	1	1
37	-	-
38	1	1
INSGESAMT	41	71

Tab. IX Die zahlenmäßige Verteilung der Vaginalsmearuntersuchungen unter der Behandlung mit den beiden Präparaten MF 116 a und MF 115 a/b an den einzelnen Zyklustagen bis zum 38. Tag nach der letzten Regelblutung.

Ebenso wie unter der Behandlung mit MF 115 a/b fanden sich im allgemeinen ab dem 3. Behandlungstag neben einem guten Östrogeneffekt eine zum Teil erhebliche Progesteronwirkung.
Im weiteren Verlauf der Behandlung trat zu Beginn der 2. Zyklushälfte eine ungewöhnlich starke Progesteronwirkung in den Vordergrund, wobei sich stellenweise noch gut ausgereifte Oberflächenzellen fanden.
Eine deutliche Androgenwirkung ließ sich nicht identifizieren, allerdings fand sich bei einem Fall am 17. Behandlungstag ein teilweise atrophisches Smearbild.

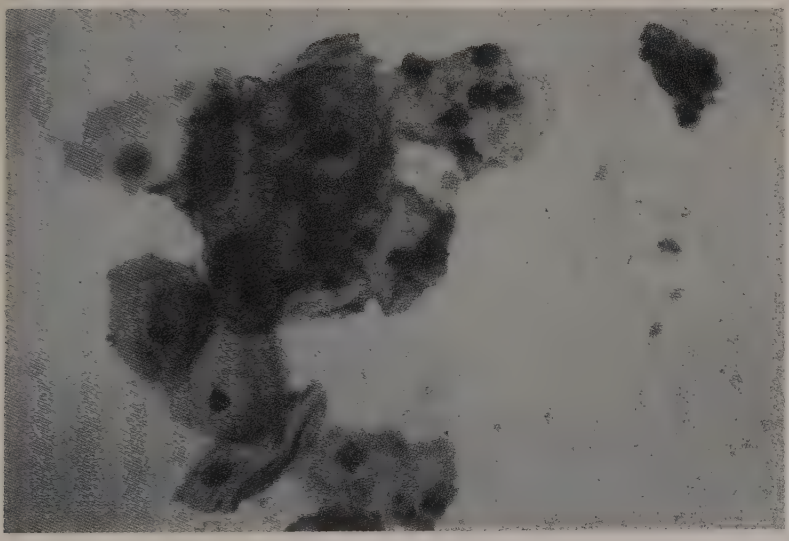

Abb. 13 (Präp. Nr. 13274) Vaginalsmear vom 12. Zyklustag (8. Behandlungstag mit täglich 1 Tablette MF 115 a/b)
Färbung nach Papanicolaou

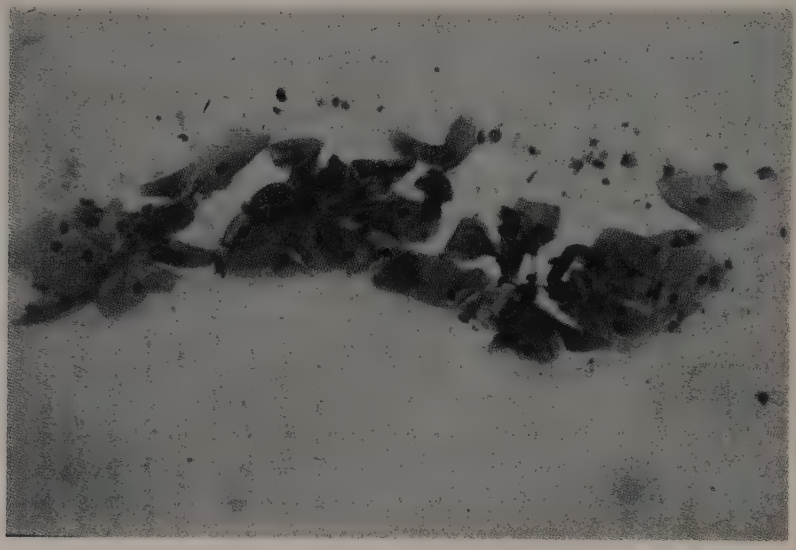

Abb. 14 (Präp. Nr. 13041) Vaginalsmear vom 23. Zyklustag (17. Behandlungstag mit MF 115 a/b) Färbung nach Papanicolaou

Von besonderem Interesse sind naturgemäß die vaginalzytologischen Veränderungen von solchen Patientinnen, bei denen die Präparate kontinuierlich zur therapeutischen "Pseudogravidität" verabreicht wurden. In diesen Fällen konnten wir immer wieder neben einem guten Östrogeneffekt die erhebliche Progesteronwirkung im Smear feststellen, ohne daß in diesen Fällen eine Atrophie zu beobachten war. Die längste Beobachtung basiert auf einer Behandlungsdauer von 75 Tagen mit MF 115 a/b.

d) Die Wirkung auf das Endometrium

Zur Feststellung der Wirkung der beiden Präparate MF 116 a und MF 115 a/b auf das Endometrium führten wir eingehende histologische und histochemische Untersuchungen durch. Im folgenden soll anhand von 75 Strichcurettagen bei insgesamt 31 Patientinnen über unsere Ergebnisse berichtet werden. Die nachstehende Tab. X zeigt die zahlenmäßige Verteilung der Endometriumbiopsien bei unseren beiden Testpräparaten MF 116 a und MF 115 a/b an den verschiedenen Zyklustagen. Selbstverständlich wurden auch hier die meisten Untersuchungen am Zyklusanfang, in Zyklusmitte und in der letzten Phase der 2. Zyklushälfte gemacht. Auf das Präparat MF 116 a entfallen 16 Abradate von 8 Patientinnen, während auf die Substanz MF 115 a/b insgesamt 59 Strichcurettagen von 23 Probandinnen kommen. Die Methodik dieser Untersuchungen wurde an anderer Stelle bereits dargelegt (siehe Seite 13).
Unter der zyklischen Behandlung vom 5. bis 24. Zyklustag mit täglich 1 Tablette MF 115 a/b ergaben sich folgende Befunde:

Am 10. Zyklustag (5. Behandlungstag) sahen wir im allgemeinen ein Endometrium mit unregelmäßiger, polypöser Oberfläche, aufgelockertem Stroma, bei unregelmäßiger, spärlicher Proliferation. Diesen Befund demonstriert die nachstehende Abb. 15. Danach fanden sich in dieser frühen Behandlungsphase in rein morphologischer Hinsicht schon beträchtliche Unterschiede. Außerdem fiel uns bei den histochemischen Untersuchungen am 5. Behandlungstag eine sehr frühe Progesteronproduktion auf. Die Abb. 16 zeigt eine Ausschnittsvergrößerung der Abb. 15.
Hierbei finden sich neben einer starken Kerndrängelung mit Glykogen prallgefüllte Epithelien, wobei das Glykogen in allen Teilen der Zelle gespeichert

ZYKLUS-TAG	MF 116 a	MF 115 a/b
1	1	1
2	–	1
3	–	1
4	–	–
5	–	–
6	2	–
7	–	1
8	–	2
9	–	–
10	–	1
11	2	3
12	1	3
13	1	1
14	–	3
15	1	3
16	–	4
17	–	1
18	–	5
19	–	2
20	1	2
21	2	2
22	1	2
23	–	2
24	1	2
25	2	6
26	1	5
27	–	1
28	–	4
29	–	–
30	–	–
31	–	–
32	–	1
INSGESAMT	16	59

Tab. X Die zahlenmäßige Verteilung der histologischen und histochemischen Untersuchungen unter der Behandlung mit den beiden Präparaten MF 116 a und MF 115 a/b an den einzelnen Zyklustagen.

ist. Außerdem sieht man nur eine gering ausgeprägte Sekretion, also Abgabe von Glykogen ins Drüsenlumen. Da bekanntlich die Glykogensynthese als Kriterium für die Progesteronphase zu werten ist, erscheint demnach die

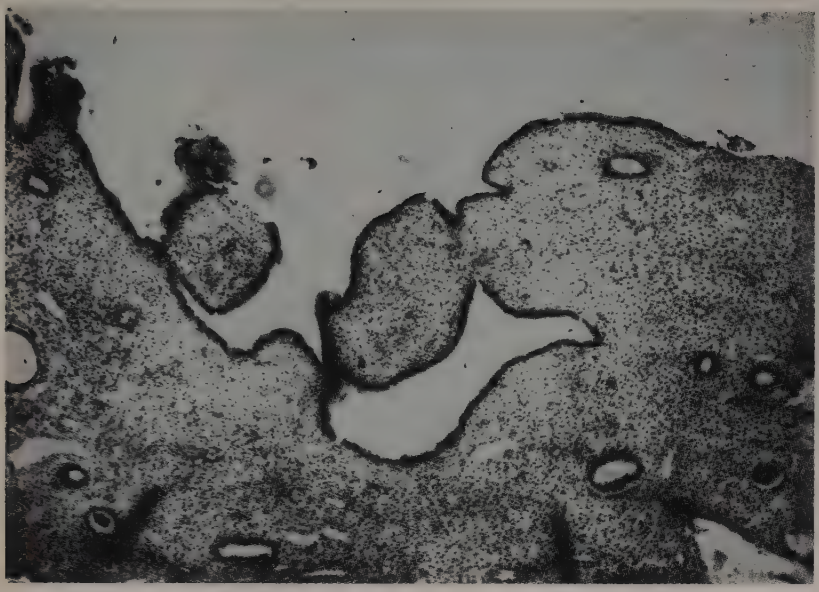

Abb. 15 (Präp. Nr. 3397) Endometrium vom 10. Zyklustag (5. Behandlungstag mit MF 115 a). Spärliche unregelmäßige Proliferation, polypöse Oberfläche des Endometriums, aufgelockertes Stroma. Färbung: Hämalaun

Corpus-Luteum-Phase unter der ovulationshemmenden Behandlung auf Grund der exogenen Hormonzufuhr in die erste Zyklusphase vorverlagert zu sein.
Obwohl nach S T R A U S S (38) mit hochempfindlichen histochemischen Methoden eine beginnende Glykogenproduktion am 11. bis 14. Zyklustag und eine intensive subnucleare Glykogenbildung erst in der Zyklusmitte nachweisbar ist, konnten wir in allen unseren Untersuchungen eine zeitliche Vorverlagerung der Glykogenbildung beobachten, die unseres Erachtens auf den zugeführten Hormonpräparaten beruht.
Im weiteren Verlauf der behandelten Zyklen kommt es dann zur Erweiterung der Drüsenlumina bei sich teilweise noch verstärkender Glykogenreaktion.

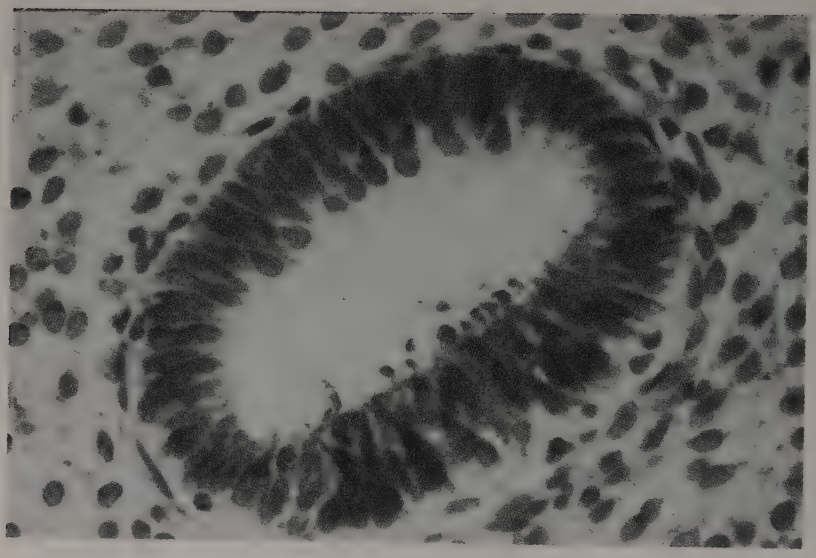

Abb. 16 Ausschnittsvergrößerung von Abb. 12. Endometriumsdrüse vom 10. Zyklustag (5 Tabl. MF 115 a): Kerndrängelung, Zellen sind mit Glykogen vollgestopft. Glykogenabgabe ins Drüsenlumen erfolgt nur in einzelnen Tröpfchen. Färbung: Best'sche Karminreaktion

Ein typisches Bild des 15. Zyklustages, also 10. Behandlungstag, zeigen die Abbildungen 17 und 18, wobei sich neben einer unregelmäßigen Proliferation eine deutliche Drüsenerweiterung mit etwas atrophischen Epithelien findet. Danach kommt es unter der Behandlung in der zweiten Zyklusphase morphologisch zu einer Schrumpfung der Uterusschleimhaut mit Verdichtung des Stromas. Die Drüsenepithelien sind deutlich abgeflacht, kubisch und werden zunehmend atrophisch. Glykogen ist nur noch spärlich nachweisbar und vorwiegend im apikalen Teil der Drüsenepithelien zu finden. Eine Schleimsekretion ins Lumen bleibt aus. Ein derartiges Bild zeigt die Abb. 19.

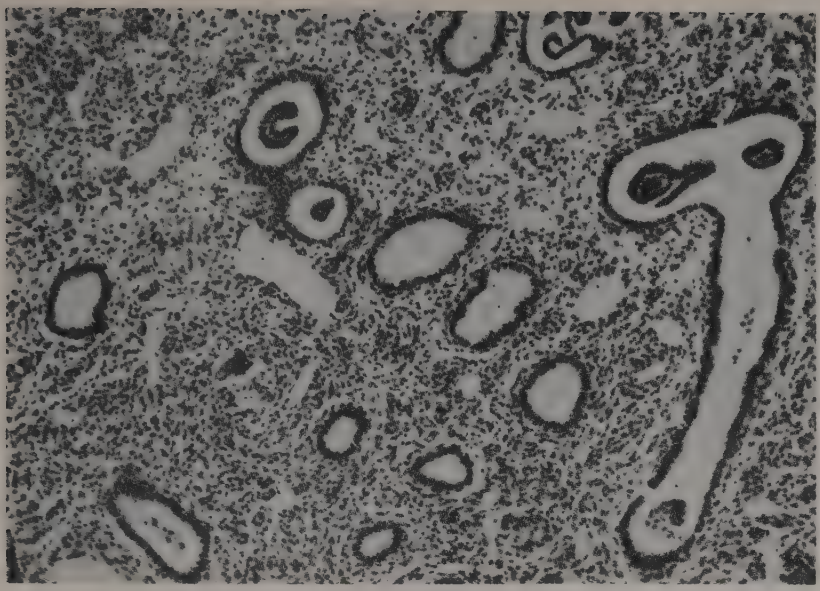

Abb. 17 (Präp. Nr. 3410) Endometrium vom 15. Zyklustag (10. Behandlungstag mit MF 115 a). Neben der unregelmäßigen Proliferation Erweiterung der Drüsen mit etwas atrophischen Epithelien. Keine ausgesprochene Sekretion.
Färbung: Hämalaun,

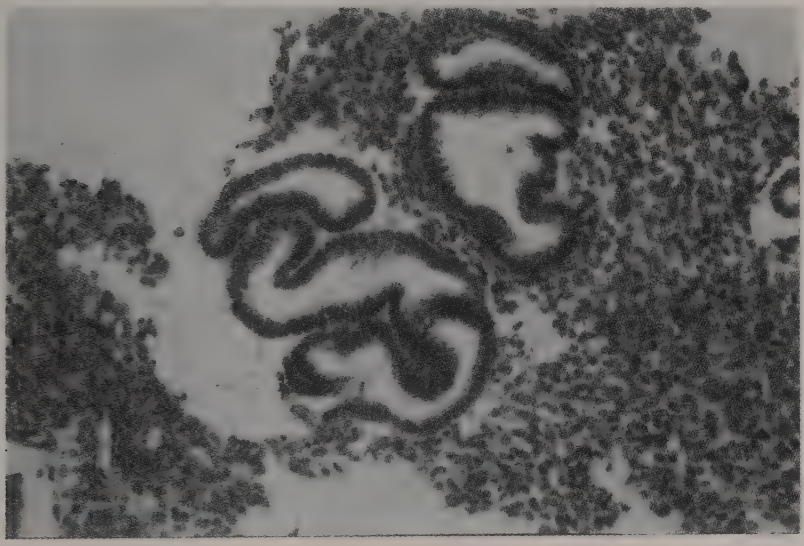

Abb. 18 Ausschnittsvergrößerung (Präp. Nr. 3410). Drüsen aus einem Endometrium vom 15. Zyklustag (10 Tabl. MF 115 a). Drüsenlumina etwas erweitert, Drüsenepithelien schon etwas abgeflacht, kubisch, perlschnurartig formiert.
Färbung: Best'sche Karminreaktion

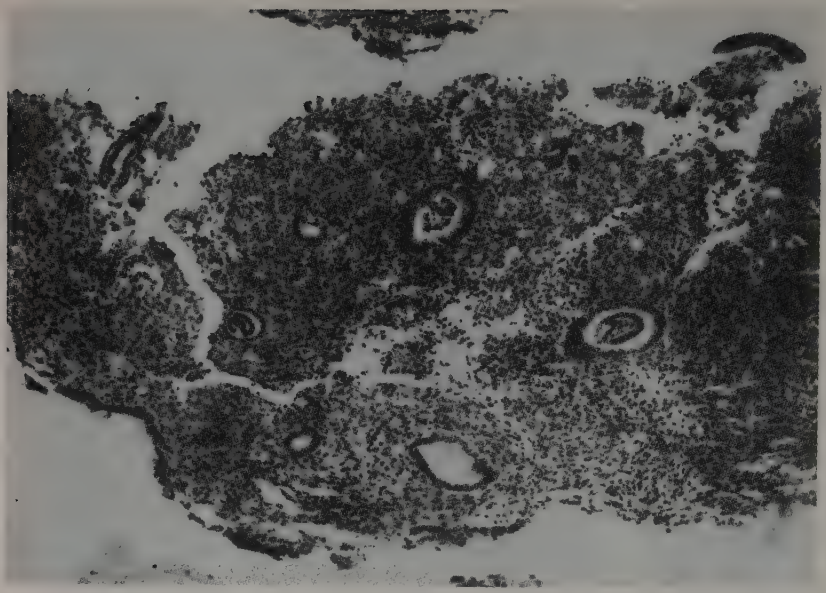

Abb. 19 (Präp. Nr. 3432) Endometrium vom 22. Zyklustag nach 17 Tabl. MF 115 a. Wenige, stellenweise schon atrophische Drüsen im verdichteten Stroma. Färbung: Hämalaun

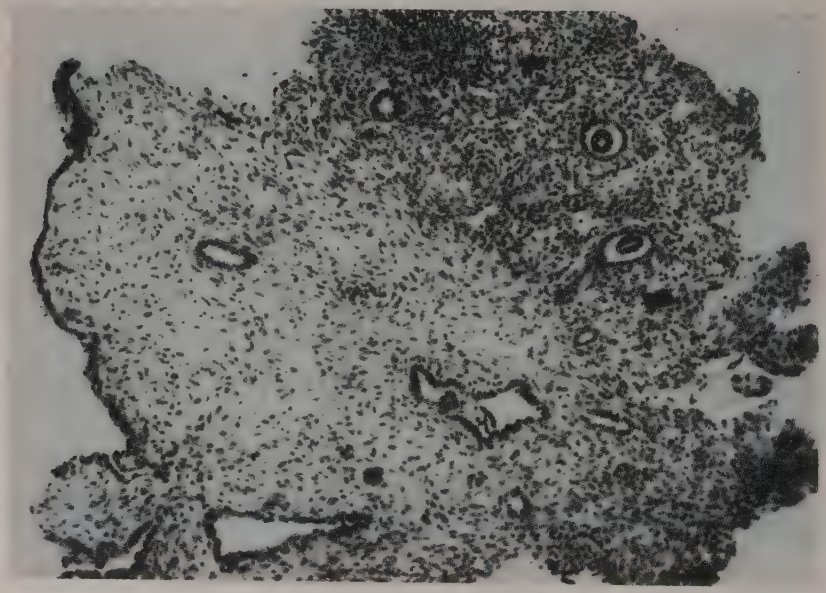

Abb. 20 (Präp. Nr. 3609) Endometrium vom 26. Zyklustag, ein Tag nach Therapieschluß (zykl. Dos. tägl. 1 Tabl. MF 116 a). Stroma mäßig verdichtet, einzelne geschrumpfte Drüsen. Kein Glykogen mehr nachweisbar.
Färbung: Hämalaun

Die Stromaverdichtung sowie die Schrumpfung und Funktionslosigkeit der Drüsen bleibt dann bis zum Zyklusende erhalten.

Unter der zyklischen Behandlung mit MF 116 a, also mit dem erhöhten Gestagenanteil, fanden sich praktisch die gleichen Befunde. Die Abb. 20 demonstriert das Endometrium einen Tag nach Abschluß der Therapie kurz vor der hormonellen Entzugsblutung.

In weiteren Untersuchungen kontrollierten wir das Verhalten des Endometriums unter langdauernder kontinuierlicher Behandlung mit MF 116 a und MF 115 a/b. Hier zeigte sich, daß nach längerer Verabreichung, wie die Abb. 21 zeigt, die Ausbildung einer Pseudodezidua resultiert.

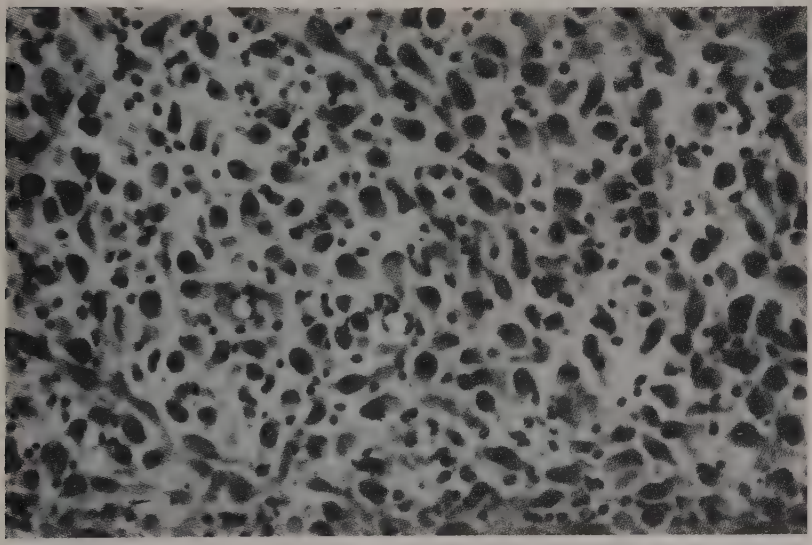

Abb. 21 (Präp. Nr. 3912) "Pseudodezidua"-Bildung nach 60 Tagen Dauerbehandlung mit MF 115 a. Färbung: Hämalaun

III. DIE DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es standen uns zur Durchführung von klinisch-experimentellen Untersuchungen zwei ovulationshemmende Substanzen in der Kombination von Äthynodiol-Diazetat (1 und 2 mg) mit der jeweils mengenmäßig gleichen Östrogenkomponente Mestranol zur Verfügung. Dabei wird das mit einer Gestagendosis von 1 mg kombinierte Präparat als MF 115 a/b und die höhere Dosierung mit 2 mg Gestagen als MF 116 a bezeichnet.
Im Rahmen der zunächst durchgeführten klinischen Testierung mit beiden Präparaten (MF 116 a und MF 115 a/b) wurde die wirksame Gestagendosis pro Tablette und Tag ermittelt. Es gelang uns, sowohl mit einer Tablette MF 116 a, als auch MF 115 a/b, bei entsprechender Östrogenunterschichtung bei zwei Frauen in der Menopause eine gewisse Umwandlung des Endometriums zu erreichen, die dann zur Entzugsblutung Anlaß gab.
Weiterhin konnten wir zeigen, daß sich mit beiden Präparaten bei insgesamt 20 Frauen mit normalem Zyklusgeschehen der Menstruationstermin hinausschieben ließ.
Schließlich war es möglich, bei 14 von 15 geschlechtsreifen Frauen mit sekundärer Amenorrhoe von über 6 Monaten Dauer eine Abbruchblutung nach der zyklischen Behandlung mit den beiden Testpräparaten zu provozieren.
Nach diesen Voruntersuchungen konnten demnach beide Kombinationspräparate als hochwirksame Östrogen-Gestagen-Gemische angesehen werden.

Die klinisch-experimentellen Untersuchungen wurden an einem Gesamtkollektiv von 81 Frauen mit insgesamt 263 Behandlungszyklen ausgeführt, wobei das Durchschnittsalter 25,4 Jahre betrug. Das Untersuchungsgut wurde in zwei Testgruppen eingeteilt. Auf das Präparat MF 116 a ent-

fallen 19 Patientinnen mit 38 Behandlungszyklen und auf die Substanz MF 115 a/b kommen 62 Frauen mit insgesamt 225 Behandlungszyklen.
Als Indikationen zur zyklischen Behandlung mit den ovulationshemmenden Substanzen kamen in Betracht:

1. Regelanomalien
2. Endometriose
3. Funktionelle Sterilität und
4. Kontrazeption aus medizinischer Indikation.

Beide Präparate - also sowohl das Präparat MF 115 a/b mit nur 1 mg Äthynodiol-Diazetat, als auch MF 116 a mit der Gestagen-Komponente von 2 mg - zeigten bei der zyklischen Verabreichung eine hohe orale Wirksamkeit. Unter dem Präparat MF 116 a konnte eine 100 %ige Regelnormalisierung während der Behandlung von Regelanomalien erzielt werden. Bei den 32 Patientinnen unter dem Präparat MF 115 a/b normalisierte sich in 31 Fällen das zyklische Geschehen. In einem Fall versagte die Therapie, da eine tiefer greifende hormonelle Störung vorlag. Nach Abschluß der Behandlung war nach Verabreichung von MF 116 a bei 5 von 12 Frauen und nach MF 115 a/b bei 7 von 32 Patientinnen ein Dauererfolg festzustellen. Mit MF 116 a wurden 3 und mit MF 115 a/b 4 operativ gesicherte Endometriosefälle behandelt. Bei beiden Präparaten schwanden die Beschwerden unter der Therapie. Jedoch konnte nach Abschluß der Behandlung kein objektiver Befundrückgang erhoben werden. Bei zwei genügend lang kontrollierten Patientinnen, die mit MF 115 a/b behandelt wurden, kam es nach Abschluß der Therapie wieder zu den früheren dysmenorrhoischen Beschwerden. Wenn auch kein objektiver Befundrückgang der endometroiden Herde zu sehen war, so liegt doch ein recht günstiger klinischer Wirkungseffekt im völligen Schwinden der Dysmenorrhoeen.

Bei zwei Patientinnen mit funktioneller Sterilität infolge anovulatorischer Zyklen wurde unter MF 116 a eine völlige Zyklusnormalisierung erreicht. Bei einer dieser beiden Frauen kam es nach einem zyklischen Behandlungsintervall im nachfolgenden unbehandelten Zyklus zur Konzeption. Mit MF 115 a/b wurden 5 Fälle mit funktioneller Sterilität behandelt. Auch hier kam es unter der Behandlung zur Zyklusnormalisierung und in zwei Fällen in den darauffolgenden unbehandelten Zyklen zur Graviditität. Diese Erfolge scheinen auf einen Rebound-Effekt zurückzuführen zu sein.
In den Fällen mit funktioneller Dysmenorrhoe kam es in allen Fällen und unter beiden Präparaten zur völligen Beschwerdefreiheit. Schließlich zeigten beide Präparate bei zyklischer Dosierung einen vollkommenen Konzeptionsschutz.

Besonderen Wert legten wir auf die exakte Erfassung der Nebenwirkungen beider Kombinationspräparate. Naturgemäß unterscheidet man bei diesen Nebenwirkungen einmal Veränderungen im Zyklusverlauf und andererseits allgemeine Nebenwirkungen. Unter den Zyklusvarianten traten relativ häufig Störungen im Sinne von Durchbruchsblutungen und leichten Schmierblutungen (Spottings) unter der zyklischen Behandlung mit beiden Präparaten auf, wobei die Frequenz dieser Blutungsstörungen bei MF 115 a/b etwas höher war als bei dem Präparat MF 116 a mit der höheren Gestagendosis. Die Quote lag unter der Behandlung mit MF 115 a/b bei 13,3 %, während sie bei MF 116 a nur 10,5 % ausmachte. Bei den bisher veröffentlichten Statistiken über andere Ovulationshemmer (5, 11, 14, 23, 26, 27, 31) werden Werte von 1,5 bis 30 % der Zyklen angegeben. Diese erheblichen Diskrepanzen sind unseres Erachtens nicht nur durch die unterschiedliche Wirksamkeit des Ovulationshemmers bedingt. Möglicherweise dürfte hierbei die ungenaue Angabe von Seiten der Probandinnen und schließlich unterschiedliche Auf-

fassungen der Blutungstypen von Seiten der Autoren hierfür verantwortlich sein. Dennoch zeigen unsere Zahlen, daß die Zwischenblutungsquote bei den von uns geprüften Ovulationshemmern im unteren Bereich dieser Nebenwirkungsskala liegen.

Erhebliche Unterschiede ließen sich bei unseren Präparaten bezüglich der Störungen im Anschluß an die Behandlungsphase feststellen. Es handelt sich hierbei um das Ausbleiben der Abbruchblutung und um sogenannte "silent menstruations", wenn 6 Tage nach Absetzen der Therapie keine Abbruchblutung eintritt. Bei unserem Kollektiv beobachteten wir nach der zyklischen Verabreichung von MF 115 a/b in 3,2 % der Zyklen eine "silent menstruation" und nach MF 116 a in 7,9 % der Zyklen.

Das Auftreten einer Amenorrhoe nach einer ovulationshemmenden Therapie wird in der Literatur mit 1 bis 4 % der Zyklen angegeben (3, 10, 27, 30, 38). In diesem Bereich liegt auch die Amenorrhoefrequenz nach Verabreichung von MF 115 a/b, während nach MF 116 a diese Nebenwirkungsquote wesentlich höher war. Wir halten daher die Verabreichung von MF 115 a/b für wesentlich günstiger als die höherdosierte Therapie mit MF 116 a.

Durchbruchsblutungen und Spottings traten vorwiegend zu Beginn der zweiten Zyklushälfte auf. Bei rechtzeitiger Erhöhung der täglichen Östrogen-Gestagen-Dosis können diese Blutungen zum Sistieren gebracht werden. Die Frequenz dieser Durchbruchsblutungen scheint, wie aus den verschiedenen Veröffentlichungen zu entnehmen ist, mit zunehmender Behandlungsdauer zurückzugehen (H A L L E R und K I R C H H O F F (14), K A I S E R (20), R I C E - W R A Y (30). Nach Absetzen der Präparate kam es sowohl nach MF 116 a, als auch nach MF 115 a/b vorwiegend am 3. Tag zur Entzugsblutung.

Eine eindeutige Abnahme der Blutungsdauer wurde nach der Behandlung mit beiden Testpräparaten festgestellt. Dies beruht nach der Auffassung von H A L L E R und

K I R C H H O F F (14), M A R Q U E O und Mitarbeitern (24) offensichtlich auf der antiöstrischen Wirkung der Gestagenkomponente des Präparates, die zu einer Drüsenregression führt und auch durch die Östrogen-Komponente des Präparates nicht kompensiert werden kann. Bei beiden Substanzen wurde die Blutungsdauer um ein bis zwei Tage reduziert, wobei diese Reduzierung bei MF 116 a - also 2 mg Gestagen - noch etwas deutlicher sichtbar wurde als nach MF 115 a/b mit nur 1 mg Äthynodiol-Diazetat. Auch die Blutungsmenge während einer Abbruchblutung nach den beiden MF-Präparaten nahm ab, eine Erscheinung, auf die im Schrifttum ebenfalls hingewiesen wird (U F E R (40)). Allgemeine Nebenerscheinungen waren unter Verabreichung von MF 116 a in 12,4 % der Zyklen und unter MF 115 a/b in 13,1 % der Zyklen festzustellen. Außerdem wurde die weitere Tabletteneinnahme von MF 115 a/b von 4,8 % der Frauen wegen Unverträglichkeit abgesetzt, während eine entsprechende Beobachtung bei Einnahme von MF 116 a nicht festgestellt wurde. Demnach scheint hinsichtlich allgemeiner Nebenerscheinungen das Präparat MF 116 a mit der höheren Gestagendosis dem Präparat MF 115 a/b überlegen zu sein. Ikterische Erscheinungen und allergische Reaktionen waren nicht festzustellen.
Es handelt sich bei diesen Nebenerscheinungen vorwiegend um solche Beschwerden, über die bei den Frauen in der Frühschwangerschaft geklagt werden. Obwohl die eigentliche Ursache dieser Nebenerscheinungen noch unklar ist, glauben wir, daß insbesondere primär die endogene hormonale Situation der Frau von Bedeutung ist, während die zugeführte exogene Östrogen-Gestagen-Relation sekundäre Bedeutung hat.

Von besonderem Interesse war das Verhalten der Basaltemperaturkurven unter den beiden Testpräparaten, wobei uns hauptsächlich der Nachweis der sicheren Ovulationshemmung interessierte. Wie wir feststellen konnten, fand sich in dem

größten Prozentsatz der exakt durchgeführten Zyklen ein monophasischer Verlauf, der entweder in hypothermer oder hyperthermer Verlaufsform vorlag. Dieses unterschiedliche Verhalten dürfte in der individuellen Ansprechbarkeit des zugeführten Gestagens zu suchen sein. Besorgniserregend war bei uns zunächst die Feststellung, daß wir nach Verabreichung von MF 115 a/b einen weiteren Basalkurvenverlaufstyp in Form eines treppenförmigen Anstiegs der Basaltemperatur feststellen konnten. Hierbei muß naturgemäß an eine erfolgte Ovulation gedacht werden. Allerdings ließ sich bei der Anwendung dieser Kurventypen feststellen, daß dieser treppenförmige Basaltemperaturkurvenanstieg innerhalb der ersten Zyklusphase stattfindet, und somit als verzögerte Hyperthermie bei der geringen Gestagendosis zu werten ist.

Wie die Durchsicht des Schrifttums ergibt, ist über die vaginalzytologischen Veränderungen unter der ovulationshemmenden Behandlung noch nicht viel bekannt. Wir glauben, daß die Vaginalzytologie unter der zyklischen Verabreichung von Ovulationshemmern besonders aufschlußreich ist, da das Scheidenepithel sehr schnell auf Veränderungen des Sexualhormonspiegels im Blut reagiert. J A C K S O N (19) erhielt bei ihren vergleichenden vaginalzytologischen Untersuchungen ovulationshemmender Substanzen zwei Hauptgruppen. Die eine Gruppe mit der Gestagenkomponente Norethisteron und Norethisteronazetat unter deren zyklischer Verabreichung im Vaginalsmear hauptsächlich der starke Progesteroneffekt mit einem niedrigen Kornifikationsindex imponierte. Die zweite Gruppe mit Äthynodiol-Diazetat zeichnete sich durch ein Östrogen-Progesteron-Mischbild aus, wobei die Tendenz zu einem höheren Kornifikationsindex deutlich wurde.
Bei unseren eigenen klinischen Untersuchungen mit Äthynodiol-Diazetat in Verbindung mit Mestranol haben wir keine

Vergleichsuntersuchungen zu anderen Ovulationshemmern angestellt. Die Ergebnisse unserer zytologischen Auswertungen ergaben die gleichen Befunde, wie JACKSON (19) für die zweite Gruppe angegeben hat. In allen Smears zeigte sich bei zyklischer Verabreichung von beiden Substanzen stets der starke Progesteroneffekt bei einer gleichzeitig immer vorhandenen erheblichen Östrogenwirkung. Einen androgenen Einfluß konnten wir nicht identifizieren, wenn auch unter jedem Präparat in einem Fall nach vorangegangenem sehr starkem Progesteroneffekt ein atrophisches Zellbild zu sehen war.

Neben der Vaginalzytologie interessierte uns im Rahmen der Arbeit das Verhalten des Endometriums unter der ovulationshemmenden Behandlung.
MARQUEO (24), MEARS (29) und STAEMMLER (37) sahen unter der ovulationshemmenden Behandlung eine frühe Transformation zwischen dem 9. und 14. Zyklustag, starke Regressionserscheinungen an den Drüsen mit einem Maximum zwischen dem 17. und 19. Tag, ein Stromaödem und die pseudodeziduale Umwandlung. In unserer histologischen Endometriumsuntersuchung unter der zyklischen Behandlung mit MF 115 a/b und MF 116 a konnte eine frühe Umwandlung des Endometriums, also eine Vorverlegung der Lutealphase in die erste Zyklushälfte festgestellt werden, die dann von einer frühen Regression der Drüsen und Schrumpfung der Uterusschleimhaut mit Verdichtung des Stromas gefolgt war.
Die Glykogensynthese - ein wichtiges Kriterium für die Progesteroneinwirkung (STRAUSS (39)) - war sowohl unter MF 115 a/b, als auch unter MF 116 a schon kurz nach den ersten verabfolgten Tabletten mit histochemischen Methoden nachzuweisen.
Während MARQUEO (24) unter der zyklischen Behandlung mit anderen ovulationshemmenden Präparaten gegen Ende

der Behandlungsphase eine deziduale Umwandlung des Endometriums angibt, sahen wir weder unter MF 115 a/b, noch unter MF 116 a die Ausbildung einer Pseudodezidua. Nur nach einer Langzeitbehandlung von 60 Behandlungstagen und mehr ließ sich dieses Phänomen nachweisen.
Ebenso wie M A R Q U E O (24) sehen wir die Regression der Drüsen als eine antiöstrische Wirkung der Gestagenkomponente. Die Schleimhautbilder unterscheiden sich demnach unter der Behandlung erheblich von denen des physiologischen Zyklus, so daß für das Zustandekommen der temporären Sterilität neben der sicher vorliegenden anti-gonadotropen Hemmwirkung und der vielfach diskutierten direkten Wirkung auf die Keimdrüsen außerdem die Veränderung der Uterusschleimhaut verantwortlich zu machen sind (24, 29). Die unter der Ovulationshemmung beobachteten Schleimhautveränderungen sind reversibel, wie entsprechende Untersuchungen nach Abschluß der Behandlung gezeigt haben.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Zwei neue ovulationshemmende Kombinationspräparate MF 115 a/b (1 mg Äthynodiol-Diazetat + 0,1 mg Mestranol) und MF 116 a (2 mg Äthynodiol-Diazetat + 0,1 mg Mestranol) wurden auf ihre klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen untersucht. Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von 81 geschlechtsreifen Frauen mit 263 Behandlungszyklen durchgeführt, wobei der klinische Befund, der Basaltemperaturverlauf, die hormonale Zytodiagnostik und die histologische Untersuchung des Endometriums erfaßt wurden.
In Voruntersuchungen erwiesen sich beide Dosierungen als hochwirksame Kombinationen. Bei zwei Frauen in der Menopause gelang nach vorheriger östrogener Unterschichtung eine gewisse Umwandlung des Endometriums nach der Behandlung. Bei 20 normal menstruierenden Frauen ließ sich durch die Behandlung die Abbruchblutung verschieben. Und schließlich konnte bei 14 Frauen mit sekundärer Amenorrhoe von längerer Dauer eine Abbruchblutung provoziert werden.
Beide Präparate zeigten bei zyklischer Verabreichung gleich gute therapeutische Effekte bei der Behandlung von Regelanomalien. Bei der konservativen Endometriosetherapie blieb zwar ein objektiver Befundrückgang aus, jedoch kam es unter der Behandlung zum völligen Schwinden der dysmenorrhoischen Beschwerden.
Weitere Indikationen waren die funktionelle Sterilität, die funktionelle Dysmenorrhoe, sowie die Kontrazeption aus medizinischer Indikation, wobei mit beiden Kombinationspräparaten ein günstiger Therapieeffekt sich feststellen ließ.
Hinsichtlich der Nebenwirkungen ließen sich Varianten im Zyklusverlauf und allgemeine Nebenerscheinungen nachweisen.
Bei der zusammenfassenden Beurteilung aller Nebenwirkungen glauben wir dem niedrig dosierten Kombinationspräparat MF 115 a/b den Vorrang zu geben, da hierbei die bedeutsamste

Nebenwirkung der Ovulationshemmer in Form einer Amenorrhoe oder "silent menstruation" auffallend niedrig war.
Die Auswertung der Basaltemperaturkurven zeigte drei verschiedene Verlaufsformen - einen monophasischen, hypothermen, einen hyperthermen und einen treppenförmig ansteigenden Typus -. Dieses unterschiedliche Verhalten wird auf die individuelle Ansprechbarkeit auf das exogen zugeführte Gestagen zurückgeführt.
Die vaginalzytologischen Befunde zeigten unter Verabreichung beider Präparate einen frühzeitig ausgeprägten Progesteroneffekt mit gleichzeitig guter Östrogenwirkung. Eine androgene Veränderung des Smears ließ sich nur in zwei Fällen feststellen.
Die histologischen und histochemischen Untersuchungen des Endometriums ergaben unter der Behandlung bei beiden Präparaten eine frühzeitige und vorgezogene sekretorische Umwandlung mit manifester Glykogenproduktion und sich anschließender Drüsenregression, ohne daß eine pseudodeziduale Umwandlung nachgewiesen werden konnte.

V. SCHRIFTTUM

1 ANDREWS, W. C. and ANDREWS, W. C.
Reduction of side effects from ovulation suppression by the use of newer progestin combinations.
Fert. and Steril. 15: 75 - 83 (1964)

2 BICKENBACH, W. und PAULIKOVICS, E.
Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau.
Zbl. Gynäk. 68: 153 (1944)

3 BOCKNER, V. The contraceptive pill: a clinical evaluation of its long-term use.
Med. J. Austral. 50: 809 (1963)

4 COLTON, F. B. and KLIMSTRA, P.
The chemistry and biology of 17-substituated estrene-3, 17-diols.
Exerpta Med. 51: 57 (1962)

5 COOK, H. H.; GAMBLE, C. J. and SATTERTHWAITE, A. P.
Oral contraception by noreethynodrel.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 82: 437-445 (1961

6 DRILL, V. A. Contraceptive effects of oral progestins: properties of compound SC - 11800, a new oral inhibitor.
J. Reprod. Fertil. 5: 462 (1963)

7 DUKES, M. N. G.
Physiologische Betrachtungen zur Frage der oralen Empfängnisverhütung.
Z. Präventivmed. 7: 493 - 507 (1962)

8 EHRENSTEIN, M. Investigation on steroids, VIII lower homologs of hormones of the pregnane series 10-Nor-11-Desoxy-Corticosterone Acetate and 10-Nor-progesteron.
J. org. Chem. 9: 435 - 456 (1944)

9 GESENIUS, H. Empfängnisverhütung.
Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München, 1959, 2. Aufl.

10 GESENIUS, H. Orale Empfängnisverhütung - Wirkungsmechanismus, Bedenken, Nebenerscheinungen.
Med. Klin. 58: 897 - 901 (1963)

11 GOLDZIEHER, J. W.; MARTINEZ-MANAUTOU, J.; LIVINGSTON, N. B.; MOSES, L. E. and RICE-WRAY, E.
The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility.
Western J. Surg. 71: 187 - 190 (1963)

12 GRAPOW, H. Grundriß der Medizin der alten Ägypter.
Bd. I-III, Berlin 1954 - 1956

13 HABERLANDT, L. Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers.
Münch. med. Wschr. 68: 1577-1578 (1921)

14 HALLER, J. und KIRCHHOFF, H.
Zur Frage der Kontrazeption,
Teil II: Hormonale Kontrazeption.
Der Internist 5: 242 - 246 (1964)

15 HALLER, J. Beeinflussung der Ovulation durch Gestagene.
Referat: Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft f. Gynäk., Kiel, Oktober 1961

16 HEINEN, G. Orale Kontrazeption.
Med. Welt 40: 2089 - 2091 (1962)

17 HOHLWEG, W. Experimentelle Grundlagen zur Erklärung des Rebound-Phänomens.
Acta endocr. 51: 537 (1960)

18 INHOFFEN, H. H. und HOHLWEG, W.
Neue per os-wirksame weibliche Keimdrüsenhormonderivate: 17-Äthinyöstrasiol und Pregnen-in-3-Ol-17.
Naturwiss. 26: 96 (1938)

19 JACKSON, M. C. N. Oral contraception in practice.
J. reprod. Fert. 6: 153-173 (1963)

20 KAISER, R. Hormonale Ovulationshemmung - Methoden, Indikationen, Nebenwirkungen, Ergebnisse.
Dtsch. med. Wschr. 88: 2325-2330 (1963)

21 KAUFMANN, C. Über Sexualhormone der Frau - Rückblick und Ausblick.
Klin. Wschr. 36: 1145-1152 (1958)

22 KIRCHHOFF, H. und HALLER, J.
Hormonale Ovulationshemmung.
Vortrag: 15. Therapiewoche, Karlsruhe, September 1963

23 LINKNER, J. Die Empfängnisverhütung im Lichte der Geschichte. Med. Welt 49: 2635 - 2638 (1962)

24 MARQUEO, M; PEREZ-VEGA, E.; GOLDZIEHER, J.; MARTINEZ-MANAUTOU, J. and RUDEL, H. Comparision of the endometrial activity of 3 synthetic progestins used in fertility control. Amer. J. Obstetr. Gynec. 85: 427 - 432 (1963)

25 OBER, K. G. Die Behandlung der funktionellen gynäkologischen Blutungen. Therapiewoche 6: 508 (1956)

26 PINCUS, G. Fertility control by endocrine agents. Acta endocr. 47-50: 135-138 (1959-1960)

27 PINCUS, G.; GARCIA, C. R.; PANIAGUA, M. and SHEPARD, J. Ethynodiol diazetate as a new, highly potent oral inhibitor of ovulation. Science 138: 439 - 440 (1962)

28 PINCUS, G. Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mamals. Acta endocr. 28: 18 - 35 (1956)

29 RAUSCHER, H.; BORELL, U.; BORTH, R.; GREENBLATT, R. B.; KAISER, R.; PEETERS, F.; STAEMMLER, J. H. and WHITELAW, M. J. Neuere Gestagene in experimenteller und klinischer Sicht. Round-table-Konferenz: III. Weltkongress Gynäk. u. Geburtsh., Wien, September 1961

30 RICE-WRAY, E. Die Anwendung der 19-Norsteroide zur Konzeptionsverhütung. Vortrag: Deutsche Gesell. f. Ehe u. Familie e. V. Pro Familia, Berlin, März 1962

31 RICE-WRAY, E.; GOLDZIEHER, J. W. and ARANDA-ROSELL, A. Oral progestins in fertility control: a new comparative study. Fert. Steril. 14: 402-409 (1963)

32 RICHTER, R. H. H. und SCHREINER, W. E. Die Sterilisierung der Frau und ihre Problematik. Therapeutische Umschau, 20: 489 - 499 (1963)

33 ROCK, J. Control of Ovulation. Oxford, 1961

34 ROCK, J.; GARCIA, C. R. and PINCUS, G. Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle. Recent Progr. Hormone Res. 13: 323-346 (1957)

35 SCHREINER, W. E. Die orale hormonale Antikonzeption. Zbl. Gynäk. 85: 500 - 509 (1963)

36 SMOLKA, H. und SOOST, H.-J. Grundriß und Atlas gynäkologischer Zytodiagnostik. Verlag Georg Thieme, Stuttgart, 1956

37 STAEMMLER, H.-J. Über die Behandlung mit synthetischen Gestagenen. Dtsch. med. J. 13: 293-296 (1962)

38 SWYER, G. I. M. Zur oralen Konzeptionsverhütung. Med. Mitt. (Schering) 23: 3-6 (1962)

39 STRAUSS, G. Zur Histochemie der Kohlenhydrate in den Endometriumsdrüsen des Menschen. Arch. Gynäk. 197: 524-547 (1962)

40 UFER, J. Antikonzeption durch Hormone. Med. Mitt. (Schering) 24: 22-30 (1963)

41 ZINSER, H. K. Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Verlag Gustav Fischer, Jena, 1951

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. L I M B U R G für die freundliche Überlassung des Themas.
Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. H E I N E N für seine hilfsbereite Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas.

L E B E N S L A U F

Am 13. Januar 1938 wurde ich, Karl-Friedrich Julius HERTEL, als zweites Kind des Justizoberinspektors Jakob HERTEL und seiner Ehefrau Amalia-Dorothea HERTEL, geb. Altes, in Meisenheim/Glan geboren.

Nach vier Volksschuljahren in Meisenheim besuchte ich von 1948 bis 1959 zuerst das Paul-Schneider-Gymnasium in Meisenheim und anschließend das Staatl.-Neusprachliche Gymnasium in Sobernheim/Nahe, wo ich am 23. II. 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommer-Semester 1959 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich am 23. III. 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte.

An der Karl-Ruprecht-Universität in Heidelberg setzte ich dann vom Winter-Semester 1961/62 bis zum Sommer-Semester 1962 mein Studium fort, wo ich am 16. X. 1962 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Vom Winter-Semester 1962/63 bis zur Gegenwart bin ich in der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg eingeschrieben. Nach Ablauf des Sommer-Semesters 1965 beabsichtige ich, das medizinische Staatsexamen in Homburg abzulegen.